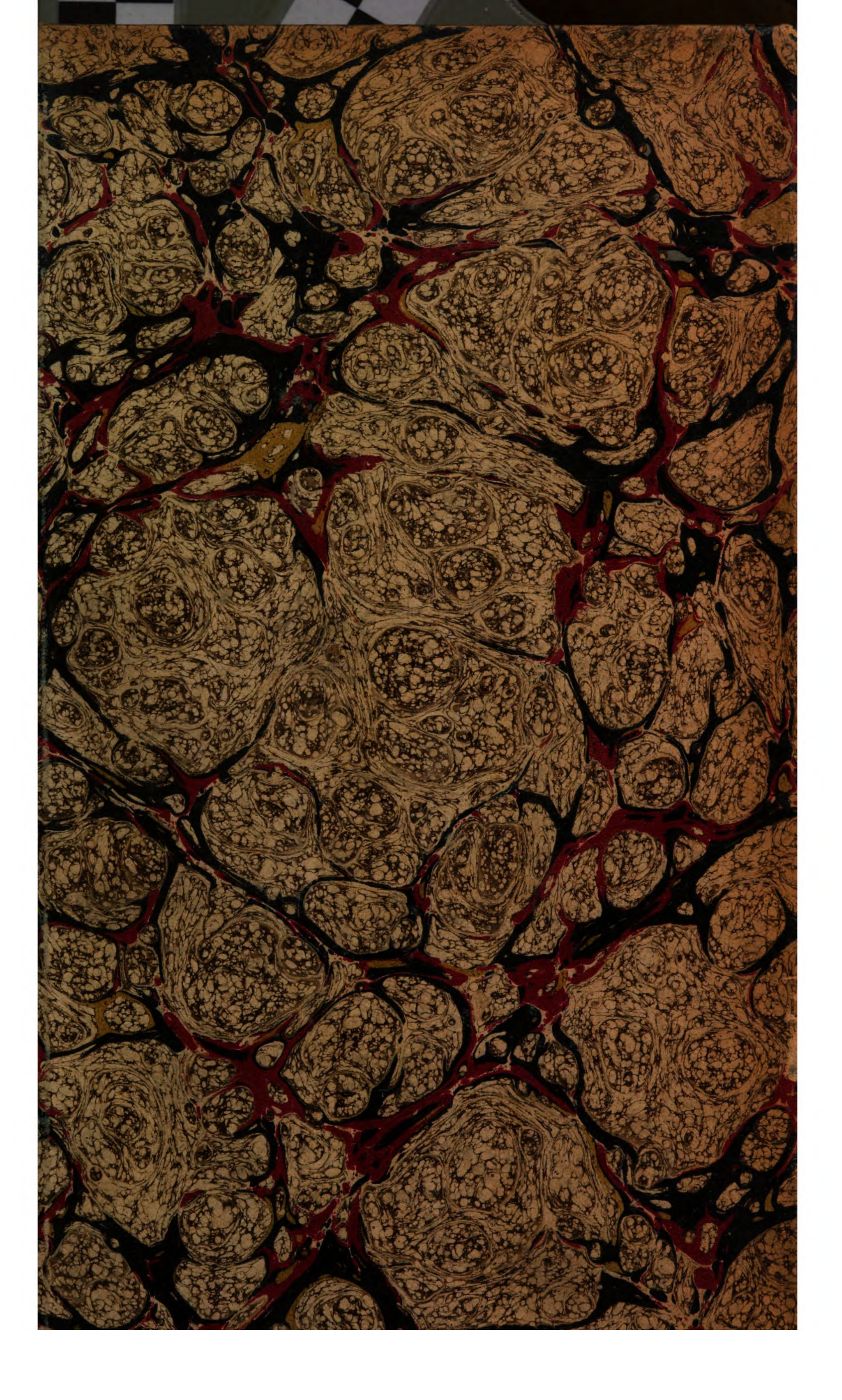



ANNEX
LIBRARY
B
012052

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN und Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE STRASSBURG I. E.

FÜNFUNDSECHZIGSTER BAND.

MIT 5 ABBILDUNGEN UND 37 CURVEN IM TEXT.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1911.

Inhalt des fünfundsechzigsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft.

(Ausgegeben am 10. April 1911.)

Drittes und Viertes Heft.

(Ausgegeben am 30. Juni 1911.)

Fünftes und Sechstes Heft.

(Ausgegeben am 7. August 1911.)



I.

(Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg, Prof. Moritz.)

Über die Einwirkung chemischer Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose.

Dritte Mitteilung.

Von

Julius Baer und Léon Blum.

Glutarsäure, als Natronsalz subcutan injiziert, bewirkt beim Hund mit schwerem Phloridzindiabetes, wie wir in einer früheren Mitteilung [1]) gezeigt haben, Herabgehen oder Verschwinden der Glykosurie und der Acidose unter starkem Absinken der N-Ausscheidung.

Von den Homologen der Glutarsäure hatten Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure die gleiche Wirkung, während Azelaïnsäure und Sebacinsäure, Bernsteinsäure und Malonsäure, die entsprechenden normalen Dicarbonsäuren mit höherer und niedrigerer Anzahl von C-Atomen, in dieser Richtung unwirksam waren. Erwähnen wollen wir hier nochmals, daß nach unseren Untersuchungen [2]) und den Angaben in der Literatur ein durchgreifender Unterschied in der Verbrennbarkeit dieser Säuren, etwa im Verhältnis zu ihrer Wirksamkeit, nicht nachzuweisen ist, daß in unseren Versuchen, in welchen darauf geachtet wurde, der Urin stark alkalisch war, ein Beweis, daß wenigstens ein Teil der Säuren, die wir nicht wiederfinden konnten, auch tatsächlich verbrannt war und nicht etwa im Tierkörper nur zurückgehalten wurde.

Von zahlreichen, in gleicher Weise untersuchten Substanzen fanden wir bei keiner ähnliche Wirkung; den charakteristischen Einfluß auf die Zuckerausscheidung und die Acidose beim schweren Phloridzindiabetes des Hundes zeigten nur die Dicarbonsäuren mit normaler Kette von fünf bis acht Kohlenstoffatomen.

1) Hofmeisters Beiträge X, 80.
2) Ibid. XI, 102.

Wir legten uns nun die Frage vor, welche Gruppen des Glutarsäuremoleküls oder seiner Homologen für die Wirkung maßgebend sind, welche Veränderungen im Molekül eintreten können, ohne daß die erwähnte Wirkung der Körper verschwindet.

In Betracht kam 1. Eintritt von Hydroxylgruppen an Stelle von Wasserstoffatomen in den Methylengruppen (unter Berücksichtigung der dabei entstehenden sterischen Verschiedenheiten); 2. die in gewisser Beziehung hierzu stehenden Veränderungen durch Eintritt von Methyl-, Äthyl-, Carboxyl- und Amidogruppen an Stelle von H-Atomen in den Methylengruppen und durch Vorhandensein von Doppelbindungen; 3. Veränderungen an den Carboxylgruppen und Ersatz derselben durch Alkohol- und Aldehydgruppen.

I.
Wirkung der Oxydationsprodukte der Glutarsäure und ihrer Homologen.

Wir gingen von der Annahme aus, daß die Glutarsäure wohl in Form einer sauerstoffreicheren Säure zur Wirkung kommen könne, und erhofften von der Kenntnis und Prüfung dieser Oxydationsstufe einen tieferen Einblick in diesen pharmakodynamischen Vorgang. Nach den Erfahrungen über Oxydationen dieser Art im Tierkörper kamen dabei zunächst [1]) die an verschiedenen Stellen oder vollständig hydroxylierten Glutarsäuren in Frage.

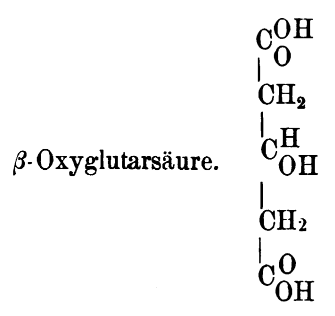
Erwähnen wollen wir hier gleich, daß uns die geplanten und ausgeführten Versuche den gewünschten Aufschluß über die Natur der Glutarsäurewirkung nicht lieferten. Im Laufe der Untersuchungen ergab sich uns aber ein anderes Ziel, nämlich: durch unsere Methode den Weg zu finden, der von den normalen unoxydierten Dicarbonsäuren zu ihrer höchsten noch wirksamen Oxydationsstufe führt. Natürlich konnte uns dieser Versuchsplan keinen direkten Beweis für den Ablauf des Oxydationsprozesses liefern; der direkte Nachweis des höchstens Oxydationsproduktes und der Zwischenprodukte im Urin nach Verfütterung der Glutarsäure wurde in den Grenzen dieser Arbeit nicht versucht, da bei der gewählten Versuchsanordnung die Anwesenheit von Zucker und Oxybuttersäure die Darstellung der gesuchten Substanzen wesentlich erschwert hätte. Selbst ein Mißlingen hätte außerdem nichts gegen die Annahme bewiesen, daß die Glutarsäure in der Form dieses höchsten Oxydationsproduktes zur Wirkung

1) Wenigstens nach den Kenntnissen, die wir bis zum Abschluß der Arbeit besaßen. Aus äußern Gründen verzögerte sich die Publication der Arbeit um mehr als ein Jahr.

kommt; denn die vollständige Oxydation der einmal angegriffenen Säure bliebe doch eine wahrscheinliche Annahme.

Wir mußten uns also zunächst auf dem noch völlig unbekannten und schwer experimenteller Untersuchung zugänglichen Gebiete mit der Wahrscheinlichkeit begnügen, die die Art unserer Versuche bieten konnte. Es kommen unseren Schlußfolgerungen übrigens noch zahlreiche Analogien zu Hilfe, die wir bei Gelegenheit einzelner Versuche besprechen werden.

Von den Oxysäuren kann im Hinblick auf die Oxydation in β-Stellung, die wir im tierischen Organismus beim Übergang der Buttersäure zu β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure als regelmäßigen Vorgang kennen gelernt haben, in erster Linie die β-Oxyglutarsäure [1]) und die β-Ketoglutarsäure, die Acetondicarbonsäure [2]), in Betracht.



Versuch I.

Gewicht des Hundes 7800 g; am Vortag, 1., 2., 3. Versuchstag subkutan 1,2 g Phloridzin, 3 Tage Hunger vor der ersten Phloridzininjektion.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	17,0	7,23	440	1,95	
II. 1000	14,0	7,34	570	4,06	
III. 1050	> 0,1%	1,34	44	0,14	Subkutan 7,4 g
Nachtag 1100	0,7	—	Legal 0	—	β-Oxyglutarsäure mit $NaHCO_3$ neutralisiert.

Tier vor der Injektion sehr krank, kann nach 6 Stunden wieder stehen, läuft nach 12 Stunden wieder umher; am nächsten Tag munter.

---

1) Pechmann und Jenisch, Ber. 24 S. 3250. Einen Teil der Säure verdanken wir der Firma E. Merck.

2) Pechmann, Liebigs Annalen 261_{151}.

Versuch II.

Gewicht 9400 g, am Vortag, 1., 2., 3. Versuchstag 1,5 g Phloridzin, sonst die gleiche Versuchsanordnung.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	32,6	10,77	230	—	
II. 1000	35,5	11,7	560	—	
III. 1000	3,7	4,08	32	—	12,8 β-oxyglutarsaures Natrium subkutan

Acetondicarbonsäure.

$$\begin{array}{l} C^{OH}_{O} \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ C^{O}_{OH} \end{array}$$

Versuch III.

Gewicht des Hundes 4700 g, gleiche Versuchsanordnung, 1 g Phloridzin injiziert.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	12,5	5,42	140	0,09	
II. 1000	14,0	5,46	265	0,82	
III. 1000	6,7	4,27	805[1])	0,18	Subk. 8 g Acetondicarbonsäure mit $NaHCO_3$ neutralisiert in 180 ccm Wasser gelöst.

Versuch IV.

Gewicht des Hundes 6700 g, gleiche Versuchsanordnung, 1,5 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	21,4	8,3	225	0,26	
II. 1000	21,4	8,44	330	0,96	
III. 1000	17,5	7,53	2000[1])	0,57	Subkutan 9 8 g Acetondicarbonsäure mit $NaHCO_3$ neutralisiert in 160 ccm Wasser.

1) Rührt z. g. T. aus der Acetondicarbonsäure her.

Versuch V.

Gewicht des Hundes 6200 g, gleiche Versuchsanordnung, 1,2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	16,2	6,05	245	0,67	
II. 1000	14,9	6,9	460	1,55	
III. 1000	11,7	5,29	1720[1])	0,40	9,8 g Acetondicarbonsäure und berechnete Menge $NaHCO_3$

Die *β*-Oxyglutarsäure zeigt demnach die gleiche Wirkung wie die Glutarsäure; bei der *β*-Ketosäure ist die Wirkung dagegen im ersten Versuch nicht sehr ausgesprochen; in den beiden letzten Versuchen zweifelhaft. Jedenfalls kommt also die *β*-Oxyglutarsäure nicht als Acetondicarbonsäure zur Wirkung, während ein Einfluß der Acetondicarbonsäure durch ihre Reduktion zur Oxysäure seine Erklärung finden könnte, eine Möglichkeit, die in der Reduktion der Phenylglyoxylsäure zur Phenylglycolsäure, der Reduktion der Acetessigsäure zu *β*-Oxybuttersäure, ihr Anologon hätte.

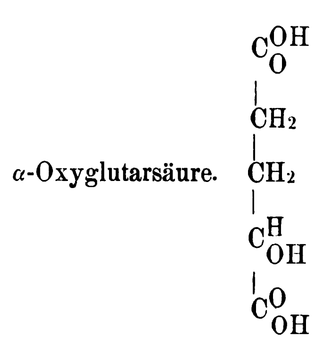
Es mußte weiterhin das Verhalten der anderen, in *α*-Stellung hydroxylierten, Oxyglutarsäure untersucht werden. Ein Beispiel für die Oxydation einer Methylengruppe in *α*-Stellung zur Carboxylgruppe, so wie wir es für die *β*-Oxydation im Organismus anführten, haben wir bis jetzt nicht kennen gelernt; anscheinend — und dafür besitzen wir jetzt recht zahlreiche Beispiele — wird im Organismus nur die bereits substituierte, hydroxylierte oder amidierte, *α*-Methylengruppe weiter oxydiert.

Die Darstellung der *α*-Oxyglutarsäure erfolgte nach dem Verfahren von Wolf[2]) durch Diazotieren der Glutaminsäure; da das Zinksalz sich nicht umkristallisieren ließ, wurde es mit H_2S zersetzt, in das Mg-Salz übergeführt und dieses durch Umkristallisieren gereinigt. Zum Versuche wurde die Lösung des Mg-Salzes mit einem geringen Überschuß Na_2CO_3 eingedampft, wieder in Wasser aufgenommen und filtriert; die geringen in Lösung bleibenden Mg-Mengen erwiesen sich als belanglos für unsere Versuche.

---

1) Rührt z. gr. T. aus der Acetondicarbonsäure her.

2) Liebigs Annalen **260**, 128.



Versuch VI.

Gewicht 7500 g, 1,2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	15,5	5,85	1085	3,41	
II. 2000	22,0	9,41	1540	3,80	
III. 2000	10,	4,98	40	0,04	1/20 g-mol. α-Oxyglutarsäure als Na-Salz injiziert

Versuch VII.

Gewicht 11 000 g, 1,7 g Phloridizin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	44,5	13,3	165	0,39	
II. 1000	37,7	12,0	280	0,61	
III. 1000	31,8	11,14	240	0,66	1/20 g-mol. α-Oxyglutarsäure als Na-Salz.

Versuch VIII.

Gewicht 9000 g, 1 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	17,5	5,05	280	0,50	
II. 1000	18,2	7,28	970	3,62	
III. 1000	16,0	6,55	725	3,21	1/20 g-mol. α-Oxyglutarsäure als Na-Salz

Im Versuch VI zeigt die α-Oxyglutarsäure eine Wirkung, die sich in gleicher Richtung wie die der Glutarsäure zu bewegen scheint; bei den großen Schwankungen der Zuckerausscheidung und der Urinmengen an den beiden Vortagen würden wir auf das Absinken der Zuckerausscheidung allein kein großes Gewicht legen, wenn nicht auch die Acidosekörper das für die Glutarsäurewirkung typische Verhalten zeigten, ein Absinken des Acetons und der Oxybuttersäure fast auf Null. Die N-Ausscheidung wird hier wiederum nicht sehr deutlich beeinflußt, wir müssen danach dieses Versuchsresultat als zweifelhaft bezeichnen. In den weiteren Versuchen, VII—VIII, fehlt dagegen eine Wirkung auf die Ausscheidung von Zucker und Stickstoff; die Ausscheidung der Acidosekörper wird auffallend wenig beeinflußt.

Die α-Oxyglutarsäure bringt also nicht die Wirkung der Glutarsäure und der β-Oxyglutarsäure hervor. Der Weg von der Glutarsäure zu ihrem höchsten noch wirksamen Oxydationsprodukt, wird also wohl nicht über die α-Oxyglutarsäure führen (ob der Versuch VI eine Andeutung dafür ist, daß auch von der α-Oxyglutarsäure ein Weg zu einer höheren wirksamen Oxydationsstufe möglich ist, wollen wir nicht diskutieren). Wahrscheinlich wird aus der α-Oxyglutarsäure Bernsteinsäure entstehen, ähnlich wie aus der Phenylmilchsäure eine Essigsäure, die Homogentisinsäure. Von der Bernsteinsäure haben wir bereits früher gezeigt, daß sie unwirksam ist. (Vgl. auch Versuch XVI.)

α-γ-Dioxyglutarsäure.

$$\begin{array}{l} C^{OH}_{O} \\ | \\ C^{OH}_{H} \\ | \\ CH_2 \\ | \\ C^{H}_{OH} \\ | \\ C^{O}_{OH} \end{array}$$

Zur Verwendung gelangte ein Präparat, das uns von der Firma E. Merck in Darmstadt zur Verfügung gestellt worden war. Die Darstellung der Säure geschah in der Merckschen Fabrik nach unserem Vorschlag aus der α-γ-Bromglutarsäure durch Kochen mit Wasser oder Alkali am Rückflußkühler. Die Säure wird durch Salzsäure in Freiheit gesetzt, im Vacuum eingedampft, mit Alkohol extrahiert und über das Ca-Salz gereinigt.

Die freie Säure schmolz bei 127° zu einer trüben Flüssigkeit, die bei 136° vollständig klar wurde. Wir neutralisierten die Säure mit der berechneten Menge Na_2CO_3, erhitzten zum Sieden und setzten zur Lösung einen geringen Überschuß Caliumchlorid, filtrierten von einem sofort entstehenden, geringen, flockigen Niederschlag ab. Beim Erkalten kristallisierte aus der eingeengten Lösung das Calciumsalz der Säure bis auf geringe Reste aus. Das Salz wurde bei 110° getrocknet.

0,380 g liefern 0,105 g CaO

Berechnet	Gefunden
19,8 Proz. Ca	19,73 Proz. Ca.

Versuch IX.

Hund 13500 g, 2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	36,0	10,54	150	—	
II. 1000	34,3	10,83	410	—	
III. 1000	1,1	2,94	12	—	10,4 g dioxyglutarsaures Natrium
Nachtag 305	—	2,94	—	—	

Versuch X.

Hund 13500 g, 1,5 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybutter säure g	
I. 1000	28,8	10,33	200	nicht ausgeführt	
II. 1000	28,8	9,76	530	—	
III. 450	1,57	0,718	9,0	—	10,4 g dioxyglutarsaures Natrium

Nur 200 ccm Urin gelassen.

Urin enthält Spuren Eiweiß, mikroskopisch weiße und rote Blutkörperchen, keine Zylinder (Katheterismns).

Aufgefallen war uns in diesen beiden Versuchen die geringe Urinmenge am dritten Versuchstag, an dem die Säure injiziert worden war. Auch zeigte der Urin nicht wie in allen unseren übrigen Versuchen stark alkalische Reaktion und Kohlensäureentwicklung beim Ansäuern. Wir suchten darum in einer Reihe von Versuchen uns darüber zu unterrichten, ob diese geringe Urinsekretion Folge einer Nierenschädigung sei. Eiweiß ließ sich nur in dem oben erwähnten

Fall in Spuren nachweisen. Es stammte höchst wahrscheinlich nicht aus der Niere.

Durch Bestimmung der Salzausscheidung im Urin konnten wir uns ungefähr ein Bild von den Leistungen der Niere unter unseren Versuchsbedingungen verschaffen, wenn auch eine vermehrte oder verminderte Ausscheidung natürlich nichts über Erkrankung dieses Organs bei den komplizierten Ursachen, welche die Ausscheidung beeinflussen, aussagen kann.

Wir bestimmten das Gesamtalkali (Na+K) in der üblichen Weise als Chloride.

Versuch XI.

Hund 10200 g, 1,2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	30,0	10,54	290	1,2	
II. 1000	32,5	11,13	495	1,3	
III. 1000	1,8	0.62	14	0,07	15,8 g dioxyglutarsaures Na.

3. Tag Chloride 1,119 g.

Versuch XII.

Hund 5000 g, 1 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	13,3	5,74	235	1,13	
II. 1000	13,2	5,81	250	1,17	
III. 1000	0	0,39	15	0,005	10,4 g dioxyglutarsaures Na.

3. Tag 1,174 g Alkalichloride.

Versuch XIII.

In diesem Versuch bestimmten wir zu gleicher Zeit Wasserzufuhr und -Ausscheidung an den 3 Versuchstagen.

Hund 14000 g, 2 g Phloridzin.

Wasserzufuhr	Wasserausscheidung	Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure g
I. 350	500	1000	25,0	8,65	190	1,4
II. 500	500	1000	23,5	8,09	780	2,89
III. 850	600	1000	5,4	2,07	22,0	0,59

15,8 g dioxyglutarsaures Na. Alkalichloride 1,982 g am 3. Tag.

Zum Vergleich stellten wir Versuche an, wie sich bei Verabreichung von glutarsaurem Na die Ausscheidung der Alkalien im Urin verhält.

Versuch XIV.

Hund 8200 g, 1 g Phloridzin.

Wasserzufuhr	Wasserausscheidung	Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure
I. 450	650	1000	35,8	13,23	58	nicht bestimmt
II. 450	450	1000	29,5	10,23	49,5	—
III. 900	880	1000	3,5	5,82	10,0	—

8,8 g Glutarsäure, 11,2 g $NaHCO_3$.
Im Urin 7,45 g Alkalichloride am 3. Tag.

Versuch XV.

Hund 7600 g, 1 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	26,0	9,94	290	1,00	
II. 1000	24,8	8,99	475	1,43	
III. 1000	5,0	4,35	88	0.306	Am 3. Tag 6,6 g Glutarsäure, 8.4 g $NaHCO_3$

Am 3. Tag Alkalichloride im Urin 5,986 g.

Die Ausscheidung der Alkalien war also bei Zufuhr von Glutarsäure auffallend hoch. Sie erreicht, wenn wir das ausgeschiedene Alkali als reines Na, nicht zum Teil auch als K berechnen würden, ziemlich genau die Zufuhr für diesen einen Tag. Erwähnt soll hier nochmals werden, daß der Urin in diesen Versuchen stark alkalisch war, dagegen blieb nach der Verabreichung des dioxyglutarsauren Na bei saurem Urin die Alkaliausscheidung weit hinter der Zufuhr zurück.

Es war noch der Nachweis zu führen, daß auch andere Säuren der gleichen Gruppe, welche die Glutarsäurewirkung auf die Zuckerausscheidung nicht zeigen, keine stärkere Alkaliausscheidung herbeiführen als Glutarsäure.

Wir wählten zu diesem Versuch Bernsteinsäure.

Versuch XVI.

Hund 7250 g, 1 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	19,0	7,36	290	1,31	
II. 1000	19,0	6,14	735	1,61	
III. 1000	21,0	5,21	445	1,24	Am 3. Tag verabr. 5,9 g Bernsteinsäure + 8,4 g $NaHCO_3$

Alkalichloride am 3. Tag im Urin 5,165 g.

Es scheint demnach der Glutarsäure vielleicht die Fähigkeit zuzukommen, die Alkaliausscheidung im Urin zu erhöhen, auf keinen Fall kann aber die Rede davon sein, daß die sekretorische Fähigkeit der Niere notgelitten hat. Worauf das abweichende Verhalten der Dioxyglutarsäure beruht, muß zunächst dahin gestellt bleiben. Die Versuche scheinen einen Weg zu zeigen, auf dem vielleicht Einblicke in die Bedingungen der Ausscheidung und Retention von Substanzen im Organismus gewonnen werden können. Ihre weitere Verfolgung lag außerhalb des Rahmens dieser Arbeit.

Erwähnen wollen wir aber bereits hier, daß auch die Weinsäure, gleichfalls eine symmetrische Dioxysäure, ein ähnliches Verhalten, Sekretion eines sauren Urins, zeigte. Die Wirkung der symmetrischen Dioxyglutarsäure scheint uns also, abgesehen von der erwähnten Abweichung, der Wirkung der Glutarsaure und β-Oxyglutarsäure zu entsprechen. Für die Richtigkeit dieser Deutung werden wir später noch in Versuchen mit ähnlichen Körpern Material beibringen können. (S. S. 42.)

Aus der Zahl der verschiedenen stereoisomeren Trioxyglutarsäuren wählten wir in unseren Versuchen die aus der l-Arabinose und aus der l-Xylose nach Kiliani und Fischer[1]) dargestellten Säuren.

Die Arabinose-Trioxyglutarsäure wurde aus dem Ca-Salz mit Oxalsäure in Freiheit gesetzt, der Überschuß Oxalsäure entfernt, das Brucinsalz dargestellt und mehrfach umkristallisiert. Zu den Versuchen wurde das Salz mit einem geringen Überschuß Natronlauge versetzt, das Brucin quantitativ mit Chloroform ausgeschüttelt, mit HCl neutralisiert und auf ca. 150 ccm eingedampft. Die Xylo-Trioxyglutarsäure wurde direkt beim Eindampfen der Säurelösung nach Zersetzung des Ca-Salzes mit Oxalsäure gewonnen; die einmal kristallisierte Säure war abweichend von Fischers Angaben

1) Berichte XXI und XXIV.

in Alkohol, Aceton usw. schwer löslich; sie schmolz bei 144—145 C. Da ein Umkristallisieren wegen starker Verluste für die Darstellung größerer Mengen Säure nicht ausführbar war, überzeugten wir uns durch Elementaranalyse von der richtigen Zusammensetzung der Säure.

0,0910 g Substanz liefern 0,1116 CO_2
0,0463 H_2O

	C	H
Berechnet	33,31 Proz.	4,48 Proz.
Gefunden	33,44 „	5,69 „

l-Arabinose-Trioxyglutarsäure

```
COOH
 |
HCOH
 |
HOCH
 |
HOCH
 |
COOH
```

Versuch XVII.

Hund 8800 g, 1,4 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure g	
I. 1000	27,5	10,64	500	1,42	
II. 1000	28,5	10,91	500	2,35	
III. 1000	1,2	1,12	33	0,027	Am 3. Tag 1/20 g-Mol Säure.

Versuch XVIII.

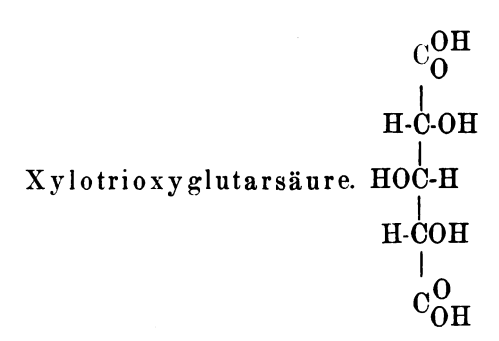
Hund 6900 g, 1,2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure g	
I. 1000	17,2	5,97	68	0	
II. 1000	16,5	6,75	80	0,176	
III. 1000	3,8	2,81	24	0,032	Injiz. Säure, entsprechend 37,8 g Brucinsalz.

Versuch XIX.

Hund 12500 g, 2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	
I. 1000	32	13,97	240	
II. 1000	30,8	17,67	565	
III. 1000	0	0,602	15	Injiziert 1/20 g-Mol. Brucinsalz. Tier stirbt direkt nach Beendigung d. Versuchs an blutigen Durchfällen.



Versuch XX.

Hund 10000 g, 1,5 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	25,5	7,47	185	0,836	
II. 1000	24,5	8,32	290	1,15	
III. 1000	2,0	1,47	46	0,054	Injiz. 9 g Säure als Na-Salz.

Versuch XXI.

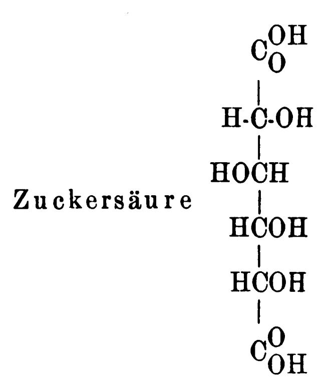
Hund 5800 g, 1,0 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N. g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	22,0	6,61	120	0,15	
II. 1000	22,0	7,5	120	0,15	
III. 1000	2,5	1,54	17	0,0	Injiziert 6,6 g Säure als Na-Salz.

Untersuchungen mit den weiteren Trioxyglutarsäuren wurden nicht ausgeführt. Die beiden Trioxyglutarsäuren zeigen also, unabhängig von ihrer chemischen Konfiguration, die gleiche Wirkung auf die Ausscheidung des Zuckers beim Phlorizindiabetes, welche wir bei der Glutarsäure fanden. Die höchst hydroxylierte Glutarsäure hat also noch nicht die Wirkung der unoxydierten Dicarbonsäure verloren, zeigt sie vielmehr noch in gleicher Stärke.

Kommen wir auf unseren ursprünglichen Gedankengang zurück, so erscheint es aus den angeführten Gründen wahrscheinlich, daß die Oxydation der Glutarsäure über die β-Oxyglutarsäure oder die α-γ-Dioxyglutarsäure zur Trioxyglutarsäure führt. Im ersteren Falle würde es sich primär um eine Oxydation in β-Stellung handeln, die zwischenstehenden Methylengruppen würden sekundär oxydiert. Ein ähnlicher Vorgang wurde bisher im Tierkörper u. W. noch nicht beobachtet; es wurde wohl auch noch nicht auf ihn gefahndet. Der zweite Weg würde eine primäre Oxydation in α- und γ-Stellung erfordern, die wir bis jetzt, wie oben auseinandergesetzt, nicht kennen; auch wissen wir noch nichts über die Möglichkeit, daß eine Oxydation in β-Stellung über eine bereits hydroxylierte Methylengruppe hinweg stattfinden kann. Die beiden erörterten sekundären Vorgänge sind übrigens wohl experimenteller Prüfung zugänglich.

Die Zuckersäure, die wir als vollständig hydroxylierte Adipinsäure zu unseren Versuchen wählten, glich in ihrer Wirkung vollständig der Adipinsäure und Glutarsäure.



Vier Versuche mit Schleimsäure[1]), bei denen im ersten von der Lösung des Na-Salzes 1/20 g Mol, in den spätern die Hälfte und ein

1) Käufliches Präparat, mehrfach über das Na-Salz gereinigt.

Versuch XXII.

Hund 8500 g, 1 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	24,0	8,5	307,5	1,18	
II. 1000	21,5	7,94	410	1,33	
III. 1000	11,8	5,43	82	0,06	Injiziert 1/20 g-Mol. zuckersaures Kalium mit berechneter Menge H_2SO_4 versetzt, mit 20 Vol. Alkohol gefüllt, im Vakuum eingedampft u. mit berechneter Menge Na_2CO_3 gekocht.

Versuch XXIII.

Hund 7000 g, 1,5 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	21.0	8,19	235	0,55	
II. 1000	19,8	8,25	365	0,74	
III. 1000	6,8	3,54	54	0,074	1/20 g-Mol. Zuckersäure als Na-Salz.

Viertel dieser Dosis, injiziert wurden, führten zum Tode der Tiere nach 4 bis 12 Stunden. Der Urin, der in der Zeit gelassen wurde, enthielt stets reichlich Zucker und Aceton, so daß der Schleimsäure die Glutarsäurewirkung zu fehlen scheint. Die Tiere wurden tot im Käfig aufgefunden, ohne daß vorher besondere Krankheitssymptome beobachtet werden konnten. Auch die Autopsie ergab keine Erklärung für die giftige Wirkung der Schleimsäure. Ob der Mangel der Glutarsäurewirkung vielleicht auf der Schwerlöslichkeit des Natriumsalzes oder auf andern Ursachen beruht, wollen wir hier nicht weiter erörtern. Baumgarten[1]) fand übrigens die Säure bei Darreichung per os am Menschen und Hund vollständig ungiftig.

Da wir einen Einfluß auf die Zuckerausscheidung bei den drei vollständig hydroxylierten Säuren mit 5 und 6 C-Atomen gefunden

1) Z. f. exp. Path. u. Ther. II, 53.

hatten, schien es uns für die Deutung des ganzen Vorgangs wichtig, festzustellen, wie sich vollständig hydroxylierte Säuren verhalten, deren unoxydiertes Homologon einen Einfluß auf die Zuckerausscheidung nicht hat. Leicht zugänglich sind von diesen Weinsäure und Tartronsäure. In der Tat wies nun Weinsäure eine ähnliche, wenn auch nicht ebenso regelmäßige Wirkung auf wie die Glutarsäure.

(Versuch XXVII bietet eine Ausnahme von der Glutarsäurewirkung.)

Es zeigte sich bei ihr dieselbe Abweichung in der Urinbeschaffenheit, die wir bereits bei der Dioxyglutarsäure hervorhoben. Der Urin blieb trotz der Verabreichung des neutralen Natronsalzes der verbrennbaren Säure sauer. Weiterhin besaß die Säure eine erhebliche Giftigkeit. Ohne bemerkenswerte Symptome starb die Mehrzahl unserer Hunde kurz nach Beendigung, einzelne Tiere sogar vor Beendigung des Versuchs. Immerhin glauben wir diese giftige Wirkung als etwas Akzidentelles auffassen zu dürfen, nicht als die Ursache des Einflusses auf Zucker-, Stickstoff- und Acidosekörperausscheidung. Es zeigt also die vollständig hydroxylierte Bernsteinsäure pharmakologische Eigenschaften, die der Bernsteinsäure selbst fehlen und welche den Eigenschaften der Trioxyglutarsäuren und der Zuckersäure ähnlich sind. Stellen wir uns auf den Boden unserer anfangs erörterten Hypothese, so können wir daraus schließen: ein Übergang von Glutarsäure in Trioxyglutarsäure, von Adipinsäure in Tetraoxyadipinsäure ist im Tierkörper möglich, ein Übergang von Bernsteinsäure in Dioxybernsteinsäure ist dagegen nicht mehr möglich. Als Ursache ließe sich nur vermuten, daß Methylengruppen in α-Stellung zu einer Carboxylgruppe einer Hydroxylierung im Organismus unfähig sind, auch wenn sie zu einer anderen Carboxylgruppe in β-Stellung sich befinden.

```
             C^OH_O
               |
             H-C-OH
Weinsäure      |
            HO-C-H
               |
             C^O_OH
```

Versuch XXIV.

Hund 6250 g, 1,0 Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	13,0	Resultate verloren	71,2	0,0	
II. 1000	16,5	—	172,5	0,25	
III. 1000	0	—	7,5	0,0	Injiziert 7,5 g Weinsäure

Versuch XXV.

Hund 16500 g. 2 g Phloridzin, am 3. Tag 15 g Weinsäure injiziert, in der Nacht 16 Stunden nach der Injektion gestorben.

Im Harn kein Zucker, Legal 0, kein Eiweiß, Reaktion sauer mit $CaCl_2$ und NH_3, kein Niederschlag.

Versuch XXVI.

Hund 7900 g, 1,2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybutter säure g	
I. 1000	22,8	7,56	125	nicht bestimmt	
II. 1000	27,0	9,46	235	—	
III. 1000	0,0	0,64	10	—	7,5 g Weinsäure. Urin frei von Eiweiß. Hund stirbt kurz nach Beendigung des Versuches.

Versuch XXVII.

Hund 18500 g, 2,5 g Phloridzin.

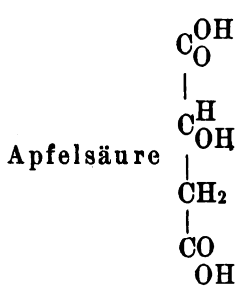
Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	49,5	15,95	455	0,80	
II. 1000	57,5	18,66	710	2,00	
III. 2000	49,6	16,68	318	0	Injiziert 15 g Weinsäure als Na-Salz.

Versuch XXVIII.

Hund 16500 g, 2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	
I. 1000	19,6	8,26	177,5	
II. 1000	44,5	9,77	310,0	
III. 1000	1,4	1,01	13,0	7,5 g Weinsäure als Na-Salz, Hund nach der Injektion Erbrechen, sieht elend aus, Urin, katherisiert, enthält Blut, Spur Eiweiß, keine Zylinder. Nieren makrosk. normal.

Die Oxybernsteinsäure, Apfelsäure, scheint, ebenso wie die Bernsteinsäure, nach ihrem Einfluß auf die Zuckerausscheidung zu schließen, nicht in Weinsäure überzugehen. Am wahrscheinlichsten müßte auch nach unseren Kenntnissen ihr Übergang in Malonsäure erscheinen. (Siehe Auseinandersetzungen bei der α-Oxyglutarsäure und der Bernsteinsäure).



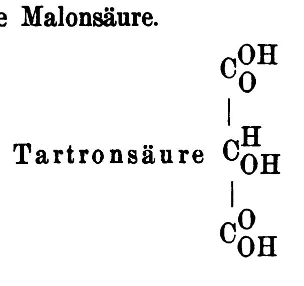
Versuch XXIX.

Hund 8800 g, 1,4 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	29,5	9,66	195	0,49	
II. 1000	29,5	9,30	185	0,36	
III. 1000	33,0	11,17	300	1,18 [1]	Injiz. 1/20 g-Mol. Säure als Na-Salz.

1) Kristalisierte Substanz im Ätherextrakt.

Die hydroxylierte Dicarbonsäure mit 3 C-Atomen, die Tartronsäure, zeigt bei unserer Versuchsanordnung keinen deutlichen Einfluß mehr auf die Zuckerausscheidung, verhält sich also ebenso wie die unoxydierte Säure, die Malonsäure.



Versuch XXX.

Hund 8200 g, 1,4 Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	26,5	8,71	550	0,71	
II. 1000	30,2	11,37	740	1,35	
III. 1000	20,5	7,14	395	0,59	Injiz. 1/20 g-Mol. Tartronsäure als Na-Salz

Versuch XXXI.

Hund 11 000 g, 1,8 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure g	
I. 1000	43,0	10,33	251	0,89	
II. 1000	43,0	14,2	290	0,69	
III. 1000	45,0	9,21	233	0,15	Injiz. 1/20 g-Mol. Tartronsäure als Na-Salz

Versuch XXXII.

Hund 6150 g, 1,2 Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure g	
I. 1000	28,0	9,1	92	0,102	
II. 1000	26,0	9,04	110	0,082	
III. 1000	21,0	7,01	88,5	0,018	Injiz. 1/20 g-Mol. Tartronsäure als Na-Salz.

Es hat sich also in unseren Versuchen mit den hydroxylierten Glutarsäuren und deren Homologen gezeigt, daß die vollständig hydroxylierten Säuren mit 5—6-C-Atomen die Zuckerausscheidung im gleichen Sinne beeinflussen wie die Glutarsäure und Adipinsäure.

Eine entscheidende Bedeutung scheint dabei der sterischen Konfiguration nicht zuzukommen, wenigstens zeigten die beiden untersuchten Trioxyglutarsäuren keinen Unterschied in ihrer Wirkung. Die abweichende Wirkung der Schleimsäure ist nicht genügend aufgeklärt. Ob aus dem Verhalten der beiden Trioxyglutarsäuren etwa geschlossen werden darf, daß diese in Form einer weiter oxydierten, optisch nicht mehr aktiven, Verbindung zur Wirkung kommen (etwa der Ketosäuren), kann an Hand unserer Versuche nicht entschieden werden. Dafür, daß die Oxysäuren der wirksamen Substanz näherstehen als die unoxydierten Säuren, spricht die Tatsache, daß die vollständig hydroxylierte Bernsteinsäure (die Weinsäure) Glutarsäurewirkung zeigt, die — unoxydierte — Bernsteinsäure jedoch nicht.

Als Zwischenprodukt zwischen Glutarsäure und Trioxylglutarsäure wird nach ihrer Wirkung und nach bekannten Oxydationsvorgängen im Organismus wohl die β-Oxyglutarsäure aufgefaßt werden können. Einen Vorgang, für den Anologien noch zu suchen sind, würde der Übergang dieser Säure in die Trioxyglutarsäure bilden.

Bei der gleichfalls wirksamen symmetrischen Dioxyglutarsäure wäre die Möglichkeit eines Übergangs in Trioxyglutarsäure, also einer β-Oxydation über eine α-CHOH-Gruppe hinweg, noch nachzuweisen.

Unwirksam erwies sich die α-Oxyglutarsäure; nicht untersucht, da sie kein prinzipielles Interesse bot, wurde die α-β-Dioxyglutarsäure.

II.

Wie weit gelten die Gesetze des Fettsäureabbaues (die wir bei der Oxybuttersäurebildung kennen gelernt haben) bei den Dicarbonsäuren?

In früheren Arbeiten zeigten wir, daß beim Abbau verzweigter Fettsäuren im diabetischen Organismus an Stelle von Methylgruppen und Äthylgruppen eine OH-Gruppe eintreten kann, daß z. B. aus

β-Methyl- und β-Äthylbuttersäure β-Oxybuttersäure, aus α-Methylpropionsäure α-Oxypropionsäure entsteht. Carboxylgruppen in α- und β-Stellung wurden nicht durch H- oder durch eine OH-Gruppe ersetzt; so lieferte β-Carboxylbuttersäure keine Oxybuttersäure; ebensowenig wurde diese von der α-Carboxylbuttersäure auf dem Umweg über normale Buttersäure durch CO_2-Abspaltung gebildet. Fanden analoge Vorgänge auch bei Methyl- und Äthylglutarsäuren statt, so hatten wir bei unserer Versuchsanordnung die Wirkung der entsprechenden Oxysäuren zu erwarten; umgekehrt, konnten wir in dieser Wirkung eine Bestätigung für die allgemeinere Gültigkeit des chemischen Vorgangs erblicken, den wir für den Abbau verzweigter Monocarbonsäuren gefunden haben. Aus unserer früheren Mitteilung wollen wir hier erwähnen, daß die Methylbernsteinsäure ebenso unwirksam auf die Zuckerausscheidung war wie die ihr entsprechende Apfelsäure, daß also bei beiden ein Übergang in eine wirksame Substanz (Weinsäure?) nicht anzunehmen ist.

α-γ-Diäthylglutarsäure.

$$
\begin{array}{l}
C^{OH}_{O} \\
C^{-C_2H_2}_{H} \\
CH_2 \\
C^{H}_{-C_2H_5} \\
C^{O}_{OH}
\end{array}
$$

Sie wurde nach Guthzeit und Dressels[1]) Angaben aus dem Diäthyldicarboxylglutarsäureester[2]) dargestellt: sie mußte der α-γ-Dioxyglutarsäure in ihrer Wirkung entsprechen. In der Tat sank nach Injektion dieser Säure die Zucker- und Acetonkörperausscheidung sehr stark ab. Der Urin war übrigens hier stark alkalisch, nicht wie bei der entsprechenden Dioxysäure stark sauer.

Versuch XXXIII.
Hund 5700 g, 1 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	16,6	7,29	264	0,93	
II. 1000	16,3	7,59	522,5	1,92	
III. 1000	2,9	1,93	57,5	0,12	Injiziert 1/20 g-Mol. Säure als Na-Salz

1) Liebigs Annalen 256 S. 185.

2) F.-P. 61° nach Umkristallisieren aus wässerigem Alkohol; die Säure selbst ist nicht einheitlich (fumaroide und maleïnoide Form) und zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt.

Aus 500 ccm Urin 1,5 g unveränderte Säure (aus dem Ätherextrakt) wiedergewonnen.

Die β-Methylglutarsäue[1]) mußte in ihrer Wirkung der β-Oxyglutarsäure entsprechen. Sie erwies sich auch tatsächlich in den beiden Versuchen als wirksam, wenn auch nicht in gleicher Stärke wie die Oxysäure.

β-Methylglutarsäure.

$$
\begin{array}{l}
C\genfrac{}{}{0pt}{}{OH}{O}\\
|\\
CH_2\\
|\\
C\genfrac{}{}{0pt}{}{-CH_3}{H}\\
|\\
CH_2\\
|\\
C\genfrac{}{}{0pt}{}{O}{H}
\end{array}
$$

Versuch XXXIV.

Hund 8400 g, 1 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	20,0	7,17	85	0	
II. 1000	23,0	8,12	295	0,40	
III. 1000	14,0	5,45	175	0,34	Injiz. 1/20 g-Mol. Säure als Na-Salz

Versuch XXXV.

Hund 6800 g, 1,3 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	19,2	7,43	222	nicht gemacht	
II. 1000	19,5	6,48	677	—	
III. 1000	7,5	4,26	315	—	Injiz. 2/30 g-Mol. Säure

Die α-γ-Dicarboxylglutarsäure dürfte nach unseren Erfahrungen bei den Monocarbonsäuren nicht in Dioxyglutarsäure oder durch Abspaltung von CO_2 in die Glutarsäure selbst übergehen. Sie war auch in Übereinstimmung mit diesen Erwägungen vollständig unwirksam auf Zuckerausscheidung, Stickstoffausscheidung und Acidose; zum

1) Knoevenagel, Ber. 31 S. 2587.

Teil wurde sie im Urin unzersetzt wieder ausgeschieden und konnte als Barytsalz identifiziert werden. (Unsere verfütterte Säure schmolz nach sehr verlustreichem Umkristallisieren aus Alkohol bei 186° statt bei 167° nach Kristallisation aus Wasser [1].) Es fand also auch hier nicht die CO_2-Abspaltung statt, die so leicht im Reagenzglas bei den Säuren vom Malonsäuretypus zu erzielen ist.

α-γ-Dicarboxylglutarsäure.

```
COOH
|
C—COOH
 H
|
CH2
|
 H
C—COOH
|
COOH
```

Versuch XXXVI.

Hund 5600 g, 1,2 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	12,5	5,88	750	2,31	
II. 1000	16,5	5,93	640	0,82	
III. 1000	13,8	5,62	900	1,21	Injiz. 11 g Säure neutralis. mit 16,8 g $NaHCO_3$

Aus dem Ätherextrakt des Urins werden Kristalle einer Säure gewonnen. Sie werden in Wasser gelöst mit NaOH neutralisiert; der mit $Ba\text{-}Cl_2$ entstehende Niederschlag wird zweimal mit verdünnter Salzsäure gelöst und durch Neutralisieren mit verdünnter Natronlauge wieder gefällt. (Der Ba-Gehalt ist nach der einen ausgeführten Analyse zu niedrig) 0,1885 Ba-Salz liefern 0,1758 $BaSO_4$.

Berechnet 55,9 Proz. Ba
Gefunden 54,8 Proz. Ba.

Bei der β-Carboxylglutarsäure [2]) war nach unseren Erfahrungen mit der β-Carboxylbuttersäure ein Übergang in Oxyglutarsäure oder

1) Dargestellt durch Alkalispaltung aus dem Ester (Knoevenagel, Ber. 27 S. 2345).

2) Emery, Ber. 22 S. 2920.

Glutarsäure nicht zu erwarten. Sie hätte also Glutarsäurewirkung nicht zeigen sollen. Gegen unser Erwarten erwies sich die Säure in zwei Versuchen nun wirksam auf Zuckerausscheidung und Acidose. In beiden Versuchen war, trotzdem im Atherextrakt kristallisierte Säure vorhanden war, der Urin stark alkalisch. Eine Erklärung für das Verhalten dieser β-Carboxylgruppe könnte nur in ihrer β-Stellung zu den zwei Carboxylgruppen gesucht werden, denn die ihr entsprechenden Verbindungen zeigen keinen Anhaltspunkt für eine CO_2-Abspaltung, die Carboxylbuttersäure wurde nicht zu Buttersäure oder Oxybuttersäure, die α-γ-Dicarboxylglutarsäure hatte nicht die Wirkung der Dioxysäure und Glutarsäure. Der Frage, ob etwa bei der Tricarballylsäure eine einfache Abspaltung von CO_2 aus der β-Carboxylgruppe stattfindet, suchten wir durch Verabreichung von Zitronensäure näher zu treten. Diese hätte, falls die gleichen Bedingungen für sie Geltung hatten, die wirksame β-Oxyglutarsäure liefern und also selbst wirksam sein müssen. Unser Versuch, in dem sie keine Herabsetzung der Zuckerausscheidung hervorbrachte, spricht gegen diese Annahme.

$$\beta\text{-Carboxylglutarsäure.}\quad \begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ C\overset{H}{—}COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Versuch XXXVII.

Hund 11000 g, 1,7 g Phloridzin täglich.

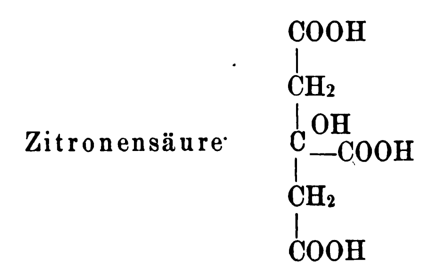
Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	30,2	7,98	155	0,26	
II. 1000	30,8	9,34	195	0,54	
III. 1000	5,5	2,50	22	0,078	1/10 g-Mol- Tricarballylsäure mit berechneter Menge $NaHCO_3$ injiziert.

Versuch XXXVIII.

Hund 11 000 g, 1,2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf-	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	19,0	6,31	502	—	
II. 1000	15,5	5,31	1010	—	
III. 1000	7,5	4,66	815	—	Injiz. 1/20 g-Mol. Tricarballylsäure

Die Wirkung ist im Versuch XXXVIII mit nur 1/10 g-Molekül deutlich, aber nicht sehr stark; mit der doppelten Dosis dagegen im Versuch XXXVII tritt die Herabsetzung der Zucker-, Stickstoff- und Acidosekörper-Ausscheidung besonders eindrucksvoll hervor.

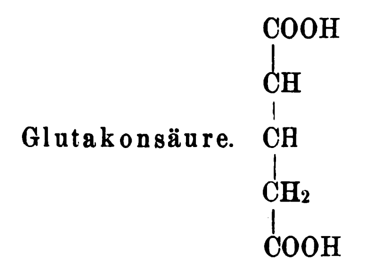


Versuch XXXIX.

Hund 13500 g, 2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	36,8	12,29	290	0,47	
II. 1000	42,5	13,3	617	1,52	
III. 1000	47,5	13,1	720	1,60	Injiz. 1/20 g-Mol. Säure mit $NaHCO_3$, neutralisiert

Ernst Friedmann wies nach, daß bei der Durchströmung der Leber mit crotonsäurehaltigem Blut Acetessigsäure entsteht; er deutet diesen Vorgang durch die Annahme einer primären Bildung von Oxybuttersäure bei Anlagerung von Wasser an der Stelle der Doppelbindung. Ein analoger Vorgang mußte von der Glutakonsäure zur wirksamen β-Oxyglutarsäure führen. In der Tat erwies sich die Säure äußerst wirksam und wurde von den Tieren auffallend gut vertragen.



Versuch XL.

Hund 7500 g, 1,2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	16,2	6,27	97,0	0,156	
II. 1000	23,0	8,54	417,5	0,476	
III. 1000	2,0	3,84	12,0	0,041	Injiz. 1/20 g-Mol. Säure als Na-Salz

Versuch XLI.

Hund 8750 g, 1,4 g Phloridizin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	29,8	9,96	85,0	0,21	
II. 1000	27,5	10,26	120	0,64	
III. 1000	4,6	3,32	27	0,1	Injiz. 1/20 g-Mol. Säure als Na-Salz

Aus unserer ersten Arbeit über die Wirkung der Glutarsäure wollen wir hier noch erwähnen, daß auch die α-Amidoglutarsäure sich unwirksam auf die Zuckerausscheidung erwies, daß also die Amidogruppe in α-Stellung keinen Unterschied gegenüber der Hydroxylgruppe in α-Stellung bedingt.

Es ließ sich also durch Versuche die allgemeinere Gültigkeit der chemischen Vorgänge wahrscheinlich machen, die wir bei der Bildung der Oxybuttersäure und Acetessigsäure in Fütterungs- und Durchblutungsversuchen kennen gelernt haben: Methyl-, Äthylgruppen in

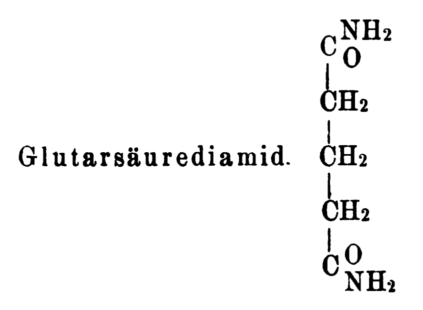
α- und β-Stellung werden durch eine OH-Gruppe ersetzt, Carboxylgruppen in α-Stellung können nicht abgespalten oder durch eine OH-Gruppe ersetzt werden. Eine Doppelbindung in α:β-Stellung wird durch Anlagerung von Wasser, die Hydroxylgruppe in β-Stellung, ersetzt. Dagegen konnte die Carboxylgruppe in β-Stellung wahrscheinlich durch eine OH-Gruppe und nicht durch H ersetzt werden.

III.

Über die Bedeutung der Carboxylgruppe bei der Wirkung der Glutarsäure. Bildung von Carboxylgruppen durch NH_3-Abspaltung und Oxydation.

Wir hatten noch zu prüfen, welchen Einfluß es auf die Glutarsäurewirkung hervorbringt, wenn durch Veränderungen an den Carboxylgruppen ihr der Charakter als Dicarbonsäure genommen wird, sodaß Verbindungen entstehen, die im Körper nicht mehr in die freie Säure übergehen können. Säureamide werden nun im Gegensatz zu den Imiden im Tierkörper kaum angegriffen und unzersetzt wieder ausgeschieden, wie durch verschiedene Untersuchungen festgestellt worden ist[1]). Für unsern Fall soll später noch dieser Nachweis geführt werden.

Wir injizierten in einer Versuchsserie unter den auch sonst eingehaltenen Bedingungen Hunden Glutarsäurediamid und das Imid der Säure (wir verdanken die Präparate dem Entgegenkommen der Firma E. Merck). Das Glutarsäurediamid erwies sich dieser Voraussetzung entsprechend auch als unwirksam auf die Zucker- und N-Ausscheidung, während das Imid vollständig die Wirkung der Glutarsäure hervorbrachte.



1) Nencki, Z. f. Biol. VIII. — Koehne, Diss., Rostock 1894.

Versuch XLII.

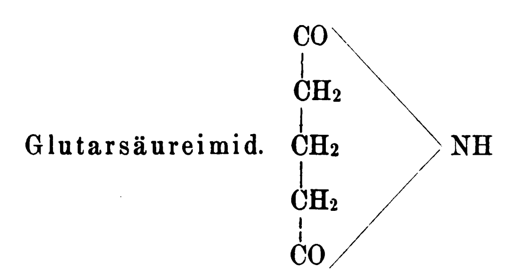
Hund 5800 g, 1,2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	8,6	5,33	235	0,57	
II. 1000	11,0	5,55	290	1,68	
III. 1000	11,3	6,20	165	0,281	Injiz. 8,6 g Diamid

Versuch XLIII.

Hund 6200 g, 1,2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	13,7	5,64	268	1,30	
II. 1000	12,8	6.12	675	2,38	
III. 1000	13,0	7,94	750	2,22	Injiz. 8,6 g Diamid



Versuch XLIV.

Hund 12500 g, 2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	33,2	10,8	148	0,348	
II. 1000	33,5	11,02	430	0,72	
III. 2000	19,6	8,87	54	0,082	Injiz. 7,6 g Imid

Versuch XLV.

Hund 9500 g, 1,6 g Phloridzin täglich.

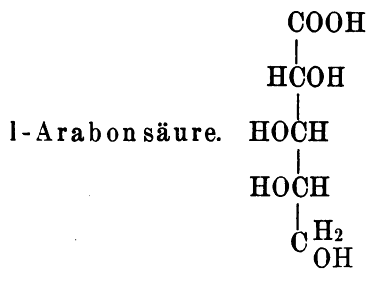
Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	36,8	11,94	240	1,82	
II. 1000	36,0	13,41	410	1,45	
III. 1000	4,6	3,12	21	0,07	Injiz. 7,6 g Imid

Die Tiere erhielten mit dem Amid und dem Imid die auf die entsprechende Menge Glutarsäure berechnete Menge $NaHCO_3$.

Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, daß die freien Carboxylgruppen zur Glutarsäurewirkung nötig sind, daß aber ferner Glutarsäurewirkung auch eintritt, wenn die freien Carboxylgruppen innerhalb des Organismus erst gebildet werden.

Gehen die Monocarbonsäuren mit endständiger primärer Alkohol- oder Aldehydgruppe im Organismus in ihre wirksamen Dicarbonsäuren über, so müssen wir danach auch von ihnen Glutarsäurewirkung erwarten. Umgekehrt mußte ein Ausbleiben dieser Wirkung wahrscheinlich machen, daß dieser oxydative Vorgang nicht stattfindet.

Wir injizierten in der gleichen Weise Hunden Arabonsäure und Glykonsäure; bei beiden blieb Glutarsäurewirkung aus. Über Glykonsäure existiert nun eine Angabe von Paul Mayer[1]), nach der aus ihr beim Kaninchen Zuckersäure entsteht. Auf unseren Wunsch hin prüfte Herr Dr. Schott die Mayerschen Versuche nach, konnte aber in zahlreichen Versuchen beim Kaninchen und auch beim Hunde nie Zuckersäure nachweisen, sondern fand regelmäßig nur Glykonsäure im Urin wieder. Erwägungen, welche die Resultate von Schwarz, Heilung des Coma diabeticum durch Glykonsäure, auf Glutarsäurewirkung zurückführen wollen, werden damit überflüssig.



1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47 S. 87 ff.

Versuch XLVI.

Hund 13800 g, 2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	36,3	11,6	325	0,87	
II. 1000	48,2	12,15	555	1,13	
III. 1000	37,8 +8,0*	12,29	715	2,68	Injiz. 1/20 g-Mol. Arabonsäure als Na-Salz

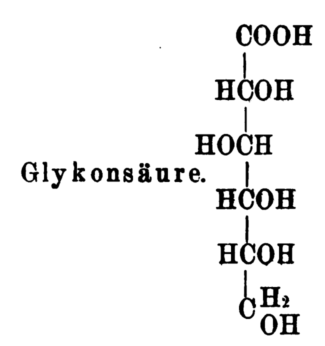
* Vergorener Urin dreht 0,8 nach links.

Versuch XLVII.

Hund 7000 g, 1,2 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure	
I. 1000	17,8	5,97	260	0,56	
II. 1000	15,6	5,60	310	0,53	
III. 1000	9,1*	5,13	318	1,18	Injiz. 1/20 g-Mol. Arabonsäure.

* Nach Vergärung 0,15 Linksdrehung.



Versuch XLVIII.

Hund 8000 g, 1,5 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	26,7	10,17	66	0,144	
II. 1000	19,9	8,04	210	0,513	
III. 1000	17,1	6,79	165	0,15	Injiz. 1/20 g-Mol. Glykonsäure als Na-Salz.

Versuch XLIX.

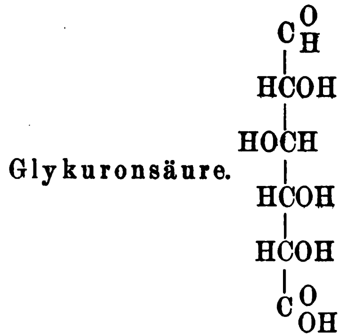
Hund 8100 g, 1,4 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton g	Oxybuttersäure g	
I. 1000	17,1	4,9	510	2,38	
II. 1000	16,1	5,96	830	4,19	
III. 1000	16,9	6,62	890	3,72	Injiz. 1/20 g-Mol. Glykonsäure als Na-Salz.

Im Versuch XLVII findet sich zwar ein mäßiges Absinken der Zuckerausscheidung[1]), aber ohne Absinken des Stickstoffs und der Acetonkörper; es handelt sich also nicht, wie auch Versuch XLVI zeigt, um Glutarsäurewirkung. Ähnliche, wenn auch nicht so starke Unregelmäßigkeiten finden sich gelegentlich in unseren Versuchen (bei nicht maximaler Glykosurie).

Auch die Glykuronsäure erwies sich wider unser Erwarten als unwirksam. Es muß darum auch bei ihr als unwahrscheinlich angesehen werden, daß sie über die Zuckersäure abgebaut wird.

Die Voraussetzung, die uns zum Teil bei unserer Arbeit leitete, daß eine Oxydation des Traubenzuckers zu Zuckersäure auf dem Weg über Glykonsäure oder über Glykuronsäure als nächstes Oxydationsprodukt stattfinde, fand also durch unsere Versuche keine Bestätigung. Da dem tierischen Organismus im übrigen die Fähigkeit zukommt, Alkohole und Aldehyde zu Säuren zu oxydieren, muß angenommen werden, daß für ihn hier andere leichter angreifbare Gruppen vorhanden sind als die endständige Alkohol- und Carbonylgruppe.



1) Vielleicht ist hier nach der Vergärung die Arabonsäure besser mit Bleiacetat ausgefüllt worden als vor der Vergärung.

Versuch L.

Hund 10600 g, 1,7 g Phloridzin täglich.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	24,0	9,35	275	0,802	
II. 1000	27,5	10,2	570	1,53	
III. 2000	20,8	8,76	760	1,74	Injiz. 1/20 g-Mol. Glykuronsäure.

Versuch LI.

Hund 8400 g, 1,5 g Phloridzin.

Urin aufgefüllt auf	Zucker g	N g	Aceton mg	Oxybuttersäure g	
I. 1000	20,5	7,4	59,5	0,06	
II. 1000	30,8	10,85	477,5	0,19	
III. 1000	34,5	10,52	640	0,238	Injiziert 8 g Glykuronsäure.

Wir konnten in dieser und in früheren Arbeiten also zeigen, daß die Fähigkeit beim Phloridzinhund Zucker-, Stickstoff- und Acidosekörperausscheidung herabzusetzen, so wie es die Glutarsäure tut, einer Reihe normaler Dicarbonsäuren von bestimmter C-Anzahl (5—8 C) zukommt, daß diese Wirkung nicht verändert wird, wenn an die Stelle aller Methylengruppen Alkoholgruppen treten. Auch nicht vollständig hydroxylierte Säuren (bei der Glutarsäure $\alpha:\gamma$ oder β, nicht α) zeigen diese Wirkung, ebenso einige Säuren, deren Übergang in diese Oxysäuren nach Analogien angenommen werden kann.

Wesentlich für ein Zustandekommen der Wirkung überhaupt ist das Vorhandensein der zwei Carboxylgruppen oder die Entstehung derselben im Organismus.

Die gleiche pharmakodynamische Wirkung kommt also einer großen Anzahl von Körpern zu. Wir haben versucht, die Annahme wahrscheinlich zu machen, daß diese Gleichartigkeit der Wirkung nicht zufällig ist, sondern daß

sämtliche Säuren soweit wirksam sind, als sie in die höchst hydroxylierte Säure durch Oxydation im Organismus übergehen. Wir suchten so einen Weg zu ergründen, auf dem im Organismus Oxydation von Dicarbonsäure stattfinden kann.

Berichtigung

zu der Arbeit Band 62 Seite 129.

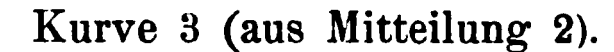
Über den Abbau von Fettsäuren beim Diabetes melitus.

Von

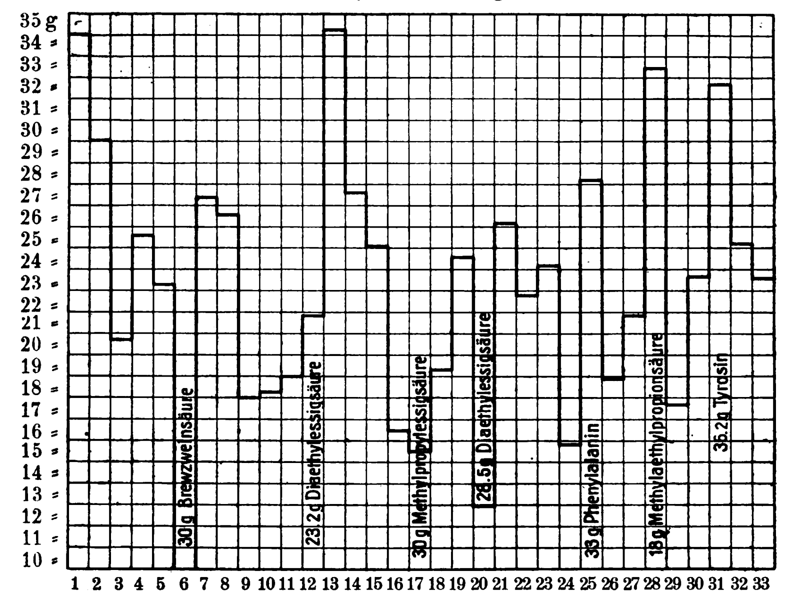
Julius Baer und Léon Blum.

In der Arbeit ist Kurve 3 (S. 133) und Kurve 6 (S. 137) in der Weise verkehrt gedruckt, daß das Cliché der Kurve in die richtig angeordneten Zahlen um 180° gedreht eingesetzt wurde.

In richtiger Anordnung:

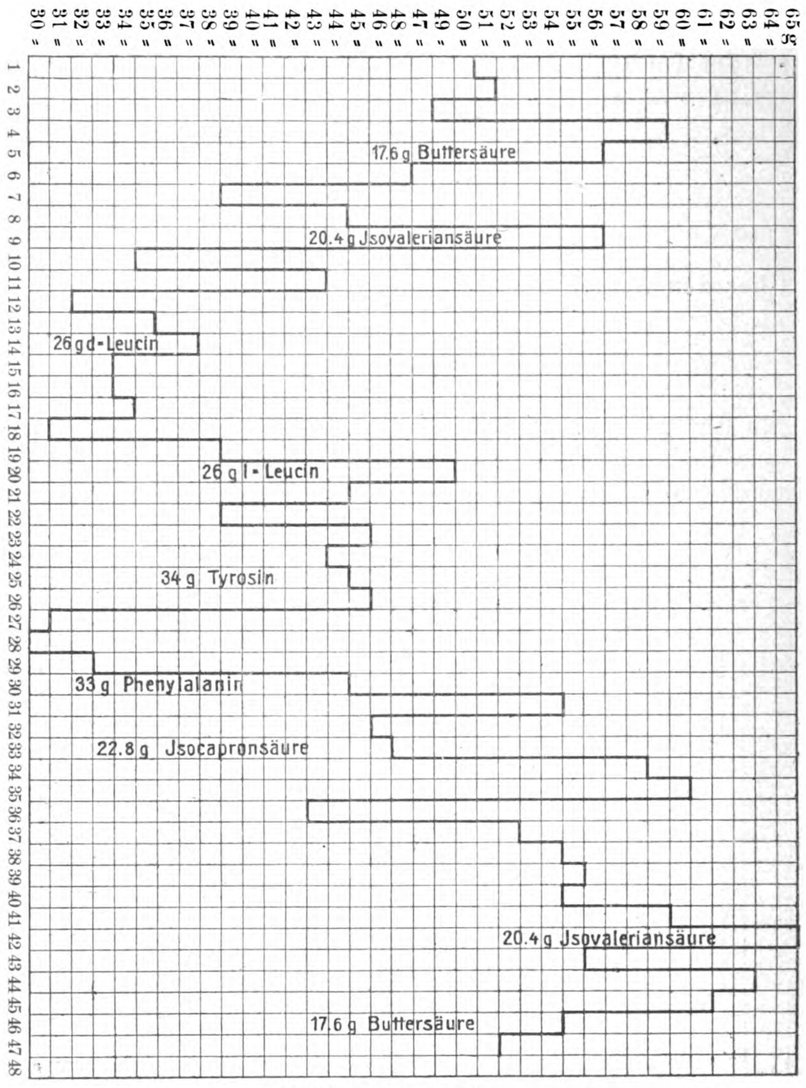


Kurve 3 (aus Mitteilung 2).



Kost: 200 ccm Rahm, 200 g Fleisch, 100 g Schinken, 200 g Sauerkraut, 20 g Butter, 500 ccm Wein, 600 ccm Bouillon, 40 g $NaHCO_3$.

Kurve 6 (Tabelle II dieser Arbeit).



Februar-März 1909.
300 ccm Rahm,
100 g Fleisch,
4 Eier,
1000 g Gemüse,
40 g Butter,
1 Apfel,
500 g Wein,
50 g $NaHCO_3$.

II.

Aus der Medizinischen Klinik zu Straßburg.
(Direktor Professor Dr Moritz.)

Über Verhalten von Glykonsäure und Zuckersäure im Organismus.

Von

Dr. Eduard Schott.

Nach Untersuchungen von Paul Mayer (Zeitschrift für klin. Medizin Band 47 Seite 87 ff.) wird Glykonsäure, Kaninchen in so großer Menge subkutan injiziert, daß vollständige Verbrennung nicht mehr stattfindet, nicht als Glykonsäure, sondern als Zuckersäure im Urin wieder ausgeschieden. Das Prinzipielle an diesem oxydativen Vorgang hebt Paul Mayer zutreffend hervor, nämlich die Oxydation der primären (endständigen) Alkoholgruppe, der gleiche Vorgang, der vom Traubenzucker zur Glykuronsäure führt und den wir auch bei der Oxydation von Traubenzucker und Glykonsäure mit Salpetersäure zu Zuckersäure im Reagenzglas vor uns sehen.

In der vorhergehenden Arbeit untersuchten Baer und Blum die Wirkung der Glykonsäure auf die Zuckerausscheidung beim diabetischen Hund. Sie fanden wider Erwarten, daß diese Säure die Wirkung der Zuckersäure nicht hervorbringt. Es erschien darum wichtig, nachzusehen, ob der von Paul Mayer gefundene oxydative Vorgang auch beim Hund in der gleichen Weise wie beim Kaninchen stattfindet.

Ein kleiner Hund (3200 g), erhält glykonsaures Natrium, entsprechend 15 g glykonsaurem Calcium, subkutan. Der 24stündige saure Urin (200 ccm) reduziert schwach ammoniakalische Silberlösung, gibt keine Trommersche Probe. Aus ihm werden 6 g eines Phenylhydrazids gewonnen, das, mehrfach umkristallisiert, konstant bei 199 bis 200° schmilzt.

Wir hielten daraufhin eine Nachprüfung der Versuche Mayers am Kaninchen für angebracht, da ein derartig prinzipieller Unter-

schied zwischen Hund und Kaninchen uns von besonderem Interesse erschien. Es zeigte sich nun in 4 Versuchen beim Kaninchen, daß stets nur Glykonsäure ausgeschieden wurde und daß Zuckersäure, deren Hydrazid in Wasser fast unlöslich ist, vollkommen fehlte.

Eine Erklärung der Differenzen in den beiden Versuchsserien können wir nicht geben. Hervorheben möchten wir nur, daß es in Mayers Versuchen auffällig erscheint und mit den sonst gewonnenen Erfahrungen kaum übereinstimmt, daß bei Verabreichung eines leicht verbrennlichen Körpers, wie der Glykonsäure, über dessen Assimilationsgrenzen nicht Reste von diesem, sondern nur ein ebenso leicht oder gar leichter verbrennliches Oxydatiousprodukt ausgeschieden werden soll (hier die Zuckersäure). Paul Mayer fand nämlich, daß zuckersaures Natrium, in Dosen von 15—20 g Kaninchen subkutan injiziert, ganz oder bis auf Spuren verbrannt wird. Eine Erklärung des verschiedenen Verhaltens der im Organismus entstandenen Zuckersäure und der als solche zugeführten sucht er in einer Erschöpfung der Oxydationsenergie des Organismus durch die vorangegangene Oxydation der Glykonsäure zur Zuckersäure.

Es erschien von Interesse, ob tatsächlich die Dicarbonsäure so erheblich leichter verbrennbar war als die Monocarbonsäure mit primärer Alkoholgruppe. In 2 Versuchen, die wir mit Zuckersäure vornahmen, ließ sich dafür jedenfalls kein Anhaltspunkt gewinnen. Es wurden auch von der Zuckersäure recht beträchtliche Mengen im Urin wieder ausgeschieden.

Versuche mit Glykonsäure am Kaninchen.

1. Kaninchen, 2200 g, erhält glykonsaures Natrium, entsprechend 15 g glykonsaurem Calcium in 45 ccm Wasser subkutan. Urin nach 24 Stunden 120 ccm, sauer, eiweißfrei, keine Trommersche Probe, Reduktion von ammoniakalischer Silberlösung. 0,9° Rechtsdrehung im 20-cm-Rohre. Erhalten mit essigsaurem Phenylhydrazin nach 1½stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad 2,3 g Hydrazid, das umkristallisiert bei 199° schmilzt.

2. Kaninchen, 2190 g, gleiche Menge glykonsaures Natrium subkutan. Nach 24 Stunden 95 ccm saurer Urin mit gleichen Eigenschaften wie Versuch I. Es werden 10 g Hydrazid erhalten, das, aus Wasser umkristallisiert, zwischen 199° und 200° schmilzt.

3. Kaninchen, 1850 g, in gleicher Weise behandelt. 90 ccm Urin mit 1,5° Rechtsdrehung. Erhalten werden 6,5 g Hydrazid. 2 g Substanz liefern aus Wasser umkristallisiert 0,5 g Substanz vom F. p. 199°.

4. Kaninchen, 1900 g, Injektion von glykonsaurem Natrium, entsprechend 7,5 glukonsaurem Calcium. Nach 24 Stunden 120 ccm Urin mit gleichen Eigenschaften, liefert mit essigsaurem Phenylhydrazin 2,5 g Hydrazid, das bei 199—200° schmilzt.

Elementaranalyse:
0,1173 g Substanz liefern 0,2178 CO_2
0,0725 H_2O.
0,1017 g Substanz liefern 8,72 ccm N (16,2°, 759 mm Hg).

Für Glykonsäure-phenylhydrazid

Berechnet	Gefunden
C 50,35	50,62
H 6,29	6,83
N 9,80	9,91

Versuche mit Zuckersäure.

1. Kaninchen, 1870 g, erhält zuckersaures Natrium[1]), entsprechend 12 g saurem zuckersaurem Kalium, in 50 ccm Wasser subkutan. Urin sauer, 70 ccm in 24 Stunden, dunkelbraun, frei von Eiweiß und Zucker. Es werden aus dem Urin 6 g Phenylhydrazid erhalten, das, aus 60 proz. Alkohol umkristallisiert, bei 210° schmilzt.

2. Kaninchen, 1600 g, in gleicher Weise behandelt: 120 ccm Urin liefern 8,0 g Phenylhydrazid, das, wie oben umkristallisiert, bei 210° C schmilzt.

Während das erste Kaninchen den Versuch überstand, fraß das zweite Kaninchen nach Beendigung des Versuchs nicht und starb am fünften Tage. Erwähnt soll noch werden, daß die Versuche von Ende Oktober 1909 bis Februar 1910, also im Winter gemacht wurden. Die Kaninchen erhielten Rübenfutter, das nur an einem Vortag und am Versuchstag ausgesetzt wurde.

Elementaranalyse:
0,1362 g Substanz liefern 0,2696 CO_2
0,0757 H_2O
0,1358 g Substanz liefern 16,05 ccm N (17,3° und 747 mm Hg.)

Für Zuckersäurephenylhydrazid

Berechnet	Gefunden
C 55,38	55,6
H 5,67	6,18
N 14,36	13,39

Auch die wiederholte N-Bestimmung eines nochmals umkristallisierten Präparats lieferte zu niedrigen Wert.

1) Darstellung s. vorhergehende Arbeit von Baer und Blum.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Über die Wirkungen der Chloromorphide.

Von

Dr. **Erich Harnack** und Privatdoz. Prof. Dr. **H. Hildebrandt.**

In einer gemeinsamen Publikation über Apomorphin[1]) haben wir uns unlängst dahin geäußert, daß die Widersprüche in den Beobachtungen über seine Wirkungen in der Verschiedenheit angewandter Präparate ihre Erklärung finden würden. Die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung ist wenigstens von einer Seite her unerwartet schnell bestätigt worden, worüber wir den pharmazeutischen wie den ärztlichen Interessenten bereits wiederholt berichtet haben[2]). Es tauchte nämlich im Handel ein als „Apomorphin. hydrochloric." bezeichnetes Präparat auf, das schon durch seine äußeren Eigenschaften keineswegs als reines Apomorphinsalz erschien. Die wissenschaftliche Abteilung einer großen chemischen Firma untersuchte dasselbe und bezeichnete es als ein Polymeres des Morphins, nämlich als Trimorphin, unter welcher Bezeichnung es uns zum Zweck der pharmakologischen Prüfung zuging. Wir erkannten indes zunächst, daß jenes Handelspräparat ein Gemenge war, das zu nicht viel mehr als etwa 20 Proz. aus Apomorphinsalz, im übrigen aber aus dem Salz jener fremdartigen Base bestand, die sich namentlich durch ihr sehr schwer lösliches Salizylat in fraktionierter Krystallisation trennen ließ. Da die Wirkungen der Base bei Tieren als sehr verstärkte Morphinwirkungen imponierten, so schien es durchaus plausibel, das hier ein

1) Harnack und Hildebrandt, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 61. S 343. 1909. Der eine von uns (Harnack, München. Med. Wochenschr. 1908 No 36) war bereits das Jahr zuvor auf Grund der bei einigen Apomorphinvergiftungen am Menschen gemachten Beobachtungen zu der gleichen Schlußfolgerung in betreff der Präparate des Handels gelangt.

2) Harnack nnd Hildebrandt, München. Med. Wochenschr. 1910 No. 1 und 33. Pharmazeut. Zeitung. 1909 No. 95 und 1910 No. 1.

„Trimorphin“ vorlag, welche Bezeichnung wir daher beibehielten. Wir mußten indes bald die Erfahrung machen, daß, wie es manchmal der Fall ist, das überaus Wahrscheinliche doch nicht das wirklich Richtige zu sein braucht. Auffallend erschien es uns schon, daß jene Polymeren des Morphins usw., die die Entdecker des Apomorphins [1]) als eventuelle Nebenprodukte bei der Apomorphingewinnung benannt und beschrieben hatten, seither nie wieder von sich reden gemacht hatten. Überhaupt waren jene Produkte chemisch doch nur sehr ungenügend definiert worden, und die Bestimmung der Molekulargewichte, auf die es doch zunächst allein ankommt, scheint hier große Schwierigkeiten zu verursachen. Wenn auch die Möglichkeit, daß bei der Darstellung des Apomorphins auch Polymerisierungsprodukte entstehen, wohl nicht geleugnet werden kann, so handelte es sich doch in unserem Falle der Hauptsache nach nicht um Trimorphin, sondern um ein anderes Morphinderivat, dessen Existenz überhaupt erst seit nicht gar langer Zeit bekannt ist. Angeregt durch unsere ersten Mitteilungen stellte die wissenschaftliche Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn in Nieder-Ingelheim fest, daß jene Base, die (was gleichzeitig mit uns auch Frerichs ermittelt hatte) weder Morphin noch Apomorphin war, intramolekulär gebundenes Chlor enthielt und mit dem erst vor drei Jahren von Ach und Steinbock [2]) entdeckten β-Chloromorphid anscheinend identisch war. Der Chlorgehalt (ca. 11,6 Proz. Cl) wurde darauf sowohl von uns als von Frerichs (letzteres nach privater Mitteilung) bestätigt. Die quantitative Chlorbestimmung in dem erwähnten Handelspräparat ließ berechnen, daß es zu ca. 20 Proz. aus Apomorphin, zu 80 Proz. aus Chloromorphid bestand. Zu der ersteren Zahl waren wir auf ganz anderem Wege ungefähr auch gelangt. So völlig neue Produkte sind übrigens die Chloromorphide nicht. Das jetzt als α-Chloromorphid bezeichnete wurde i. J. 1900 von Schryver und Lees [3]) beschrieben und dafür die Formel $C_{17}\ H_{18}\ NO_2\ Cl$ ermittelt, wonach also ein Atom Cl für ein Hydroxyl eingetreten ist. Dann stellten, wie gesagt, i. J. 1907 Ach und Steinbock das isomere β-Chloromorphid her, während im gleichen Jahre Knorr [4]) das von ihm dargestellte Chlorocodeid beschrieb. Das letztere war

1) Es handelt sich namentlich um Wright und seine Mitarbeiter (cf. Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. 1872. S. 1109). — Unseres Wissens haben nur Dott und Stockman (cf. unten) ganz flüchtig auf Trimorphin usw. hingewiesen.

2) Ach und Steinbock, ebendas. 1907. S. 4281.

3) Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. Bd. 77. S. 1029 (1900).

4) Knorr und Hörlein, Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 1907. S. 4883.

indessen, was Knorr entgangen zu sein scheint, bereits i. J. 1890 von Dott und Stockman[1]) nach einem Verfahren von v. Gerichten (Behandeln des Codein mit Phosphorpentachlorid) gewonnen und pharmakologisch geprüft worden. Dieselben Autoren hatten unter zahlreichen anderen Morphinabkömmlingen auch das Diacetylmorphin untersucht, die nämliche Substanz, die später als ein scheinbares Novum unter dem Namen „Heroin" auftauchte. Dott und Stockmann beschrieben aber auch ein ebenfalls nach v. Gerichten dargestelltes Trichloromorphid, und damit kommen wir unserer Substanz am nächsten.

Das Chloromorphid wird durch Behandeln des Morphins mit HCl im geschlossenen Rohre bei etwa 65° C. gewonnen; bei energischer Einwirkung, namentlich gesteigerter Temperatur, erhält man dagegen Apomorphin[2]). Hier handelt es sich nicht mehr um Chlorirung, sondern unter dem Effekt der Wasserabspaltung geht eine Änderung im Moleküle vor sich, die dem entstandenen Produkte eine wesentlich andere Wirkung verleiht, als sie dem ursprünglichen Körper eigen ist. Es wird somit wohl verständlich, daß es Präparate des Apomorphins geben kann, die mehr oder weniger mit Chloromorphid verunreinigt sind oder selbst ganz überwiegend aus letzterem bestehen. Das ist natürlich im Hinblick auf die arzneiliche Anwendung des bekanntlich offizinellen Apomorphins von großer praktischer Bedeutung. Die ganze Frage, was überhaupt für Nebenprodukte bei der Apomorphindarstellung entstehen können, ist jedenfalls eine schwierige und wird nur von der Großindustrie, die mit beträchtlichen Mengen arbeiten kann, befriedigend gelöst werden können. Leider ist nur die Industrie aus geschäftlichen Rücksichten oft genötigt, mit der Veröffentlichung ihrer Erfahrungen zurückzuhalten, was im Interesse der Wissenschaft bedauert werden muß.

Die beiden Chloromorphide sind nach den bisherigen Angaben lediglich physikalisch isomer und sollen auch relativ leicht ineinander übergehen können, so daß es wohl gegebenen Falles nicht leicht ist, bestimmt zu sagen, ob nicht ein Gemenge beider vorliegt. Beide sind optisch aktiv, und zwar soll die α-Base erheblich stärker links drehen als die β-Base. Es lagen uns zur Untersuchung beide Körper vor, teils isoliert aus dem oben geschilderten Handelspräparat, teils durch die Güte der Firma C. H. Boehringer Sohn möglichst rein dargestellt. Die Präparate völlig apomorphinfrei zu gewinnen, scheint

---

1) Dott und Stockman, Proceed. of the Roy. Soc. of Edinb. 1890. S. 321.

2) Entsteht das Chloromorphid zuerst als Zwischenprodukt, so geht es unter Abspaltung von HCl in Apomorphin über.

nicht gerade leicht zu sein, ist aber selbstverständlich für die pharmakologische Untersuchung höchst wichtig. Da wir uns selbst auch um möglichste Reinigung bemühten, konnten wir feststellen, daß das Salizylat der α-Base nicht ganz so schwer löslich ist, als das der β; die letztere scheint im freien Zustande etwas mehr geneigt zu sein zu krystallisieren als die erstere. In betreff der Wirkung konnten wir nur quantitative Differenzen, und auch diese in nicht besonders hohem Grade konstatieren. Es sind ja neuerdings bereits mehrfach Fälle von optisch isomeren Alkaloiden, wie l- und d-Hyoscyamin, l- und d-Adrenalin, bekannt geworden, wobei die quantitativen Differenzen in der Wirkung sehr beträchtliche sind. In diesen Beispielen wirkt jedesmal die l-Base nach bestimmten Richtungen hin weit stärker als die d-Base. Auch wir fanden das stärker links drehende α-Chloromorphid als das stärker wirksame, aber die Differenzen waren, wie gesagt, nicht sehr bedeutend.

Was nun die Wirkung an Tieren, Warm- wie Kaltblütern, anlangt, so werden unsere Versuche zeigen, daß es sich im allgemeinen um wesentlich verstärkte Morphinwirkungen handelt. Die mit Chlor substituierten Morphine verhalten sich also ähnlich wie die azetylierten Morphine, z. B. das Heroin, das ja auch, wie schon die Versuche von Dott und Stockmann zeigten, viel heftiger und viel gefährlicher wirkt als das Morphin selbst, weit mehr an das bei Tieren ja auch recht giftige Methylmorphin (Codein) erinnert und mit Recht ein spezifisches Narkotikum für die Atmung[1]) genannt worden ist, während die allgemein-narkotische Wirkung mehr zurücktritt.

Es war ein glücklicher Zufall, daß wir veranlaßt wurden, zuerst mit jenem Handelspräparate, das wir sehr bald als ein Gemenge erkannten, Versuche an Tieren anzustellen. Wir wollen dasselbe der Kürze halber stets als **Chl. + Ap.** (Chloromorphid + Apomorphin) bezeichnen. Dadurch wurden wir von vornherein auf eine Wirkung des Chloromorphids geführt, auf die hin besonders zu prüfen uns sonst vielleicht kaum in den Sinn gekommen wäre, nämlich die Abschwächung der emetischen Wirkung des Apomorphins durch das Chloromorphid. Das Morphin wirkt bei Hunden schon in kleineren Gaben ziemlich leicht emetisch. Wie der eine von uns[2]) schon vor 36 Jahren festgestellt hat, vermag während der Dauer einer tiefen

1) Vgl. Dreser, Pflügers Archiv Bd. 72 S. 485. — Therapeut. Monatshefte 1898 S. 509. — Lewandowsky, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1899. S. 560. — Harnack, München. Med. Wochenschrift 1899 Nr. 27 u. 31.

2) Vgl. Harnack, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. II. S. 254. III. S. 64.

(absoluten) Narkose das Apomorphin selbst in übergroßen Dosen bei Hunden kein Erbrechen zu erzeugen, das aber im Moment des Nachlassens der Narkose sich sofort einstellt. Um jenen Grad der Narkose zu erreichen, der das Erbrechen vollständig verhütet, bedarf man aber bei Hunden vom Morphin ganz enormer Dosen (so daß sich der Erfolg viel leichter durch Chloroform oder Chloral erreichen läßt). Dagegen genügen vom Chloromorphid schon sehr geringe Mengen, um die emetische Wirkung kleiner Apomorphindosen beträchtlich abzuschwächen oder ganz zu verhüten.

Bei einem Hunde von 9 kg, der nach 1/2 mg reinen Apomorphinsalzes subkutan auf das prompteste erbrach, erregten 1 mg Chl. + Ap. kein Erbrechen, 2 mg erst nach 7 Minuten. Hieraus konnte man zunächst nur schließen, daß ein Gemenge vorliegen mußte. Wir erhielten nun (statt des anfänglichen Hydrochlorids) die Base als schön kristallisierendes Salizylat. Es stellte sich bald heraus, daß, wenn auch das Apomorphinsalizylat schwer löslich ist, das der anderen Base noch schwerer sich löst, so daß in dem Chl. + Ap. salicylicum der Apomorphingehalt bereits ein viel geringerer geworden war; denn jetzt blieben selbst 5 mg bei dem Hunde ohne jede emetische Wirkung. Bei dem hohen Molekulargewichte der Salizylsäure waren natürlich die Lösungen des richtigen Vergleiches wegen äquimolekular angefertigt. Lösungen von mehr als 2 pro Mille können nur in warmem Zustande angewendet werden, da beim Erkalten das Salz auskristalliert.

Aber könnte nicht etwa die Gegenwart der Salizylsäure einen die emetische Wirkung hemmenden Einfluß ausüben? Um diesem Einwand zu begegnen, stellten wir Versuche mit reinem Apomorphin. salicylic. an, von dem eine Lösung so eingestellt war, daß 0,3 ccm genau 1/2 mg Apom. hydrochlor. entsprachen. Der Hund, bei dem letzteres zu 1/2 mg nach 4 Min. emetisch wirkte, erbrach zwar nicht nach 0,3 ccm, wohl aber nach 0,4 ccm jener Lösung, und zwar auch binnen 4 Minuten. Die Gegenwart der Salizylsäure beeinträchtigt somit nur ganz unbedeutend die emetische Wirkung, wahrscheinlich nur infolge verlangsamter Aufnahme des vergrößerten Moleküls.

Hierdurch war zunächst nur erwiesen, daß das Chl. + Ap. um so schwächer emetisch wirkte, je weniger apomorphinhaltig es war, so daß der Schluß nahe lag, daß reines Chloromorphid überhaupt nicht mehr brechenerregend wirken würde. Die weiteren Versuche aber lehrten sehr bald, daß ersteres in der Tat die emetische Wirkung des Apomorphins innerhalb gewisser Grenzen verhütet. Zunächst

wandten wir das Chl. + Ap.(salicyl.) gemeinsam mit reinem Apomorph. hydrochlor. an: 1 mg des ersteren + 1/2 mg des letzteren blieben wirkungslos. Das konnte vielleicht noch der Anwesenheit der Salizylsäure zugeschrieben werden, aber auch 1/2 mg des ersteren + 1/2 mg des letzteren blieben ohne Wirkung. Die Frage wurde nun durch die folgenden Versuche sicher entschieden:

4. XI. Derselbe Hund erhielt subkutan 1 mg Apom. hydrochl. und 1 mg Chl. + Ap. (salicyl.). Kein Erbrechen, dagegen deutlicher Zustand von Benommenheit: Tier reagiert nur träge auf Reize, verweigert die Nahrung, Kopf stets auf den Boden gesenkt.

5. XI. Desgleichen subkutan 2 mg Apom. hydrochl. und sofort darauf 2 mg Chl. + Ap. (salicyl.).

Erbrechen nach 6 Minuten.

6. XI. Desgleichen subkutan rechterseits 1 mg Chl. + Ap. (salicyl.) und nach 1 Minute linkerseits 1 mg Apom. hydrochlor.

Erbrechen nach 5 Minuten. Tier liegt teilnahmslos da, nach weiteren 10 Minuten 1 mg Apom. hydrochlor. (Injektionsstelle weit entfernt). Das Tier läßt sich die Injektion ruhig gefallen. Kein Erbrechen.

7. XI. Desgleichen subkutan 1,5 mg Apom. hydrochlor. und zugleich 1,5 mg Chl. + Ap. (salicyl.).

Erbrechen nach 5 Minuten. Nach weiteren 5 Minuten 1 mg Apom. hydrochlor. Kein Erbrechen.

Desgleichen subkutan 1 mg Chl. + Ap. (salicyl.). Nach 5 Min. 1 mg Apom. hydrochlor.

Kein Erbrechen. Nach weiteren 15 Minuten 1,5 mg Apom. hydrochlor. Kein Erbrechen.

Es erhellt evident, was es ausmacht, daß das brechenverhütende Chloromorphid 5 Minuten früher beigebracht wird; seine Aufnahme oder seine Wirkung erfolgt augenscheinlich um so viel langsamer, daß erst dann der Erfolg sich geltend machen kann. Gibt man beide Mittel gleichzeitig, so eilt das Apomorphin um so viel voraus, daß es noch unbehindert wirken kann: ein interessantes Beispiel von Antagonismus. Betont sei nochmals, daß das Gemenge Chl. + Ap. (als Salizylat) zwar schon recht apomorphinarm war, aber immerhin noch soviel davon enthielt, daß seine Lösung sich grün färbte.

Wir machten nun das Chloromorphid aus dem Salizylat frei und führten es wieder in das (ätherlösliche) Chlorid über:

8. XI. Desgleichen subkutan 5 mg Chl. (hydrochlor.).

Nach 1 Stunde 2/3 mg Apom. hydrochlor.

Kein Erbrechen.

Nach wieder 1 Stunde 2/3 mg Apom. hydrochlor.

Kein Erbrechen.

Nach wieder 1 Stunde 2/3 mg Apom. hydrochlor.

Erbrechen nach 5 Minuten.

Die verhütende Wirkung hielt also mindestens 2 Stunden vor! In einem anderen Versuche hielt sie von 2 mg Chl. (hydrochlor.) 1 $^1/_2$ Stunden an, war aber nach 2 Stunden geschwunden. Bei dem gleichen Hunde wirkte am folgenden Tage $^1/_2$ mg Apomorphinsalz prompt emetisch, und der Zusatz einer kleinen Morphindosis vermochte daran nichts zu ändern.

Die antemetische Wirkung des Chloromorphids übertrifft also die des Morphins weit.

Bei interner Darreichung (Pulverform in Kapseln) werden die so schwer löslichen Salizylate nur sehr unvollkommen resorbiert, das nicht ganz so schwer lösliche des Apomorphins noch eher. Es blieben 0,1 Apom. salicyl. ohne Wirkung, während 0,3 nach 1 $^1/_2$ Stunden Erbrechen erzeugten. Dagegen traten nach 0,3 Chl. + Ap. (salicyl.) intern weder Erbrechen noch sonstige Erscheinungen ein, nur wurde später ein dünnerer Stuhl entleert.

Zu den folgenden Versuchen wurden nun die von der Firma C. H. Boehringer Sohn dargestellten Präparate des β-Chloromorphids benutzt. Die wässerige Lösung des Präparates A färbte sich noch deutlich grün, die des Präparates B zeigte nur einen schwach grünlichen Schimmer. Bei der ungeheuren Färbekraft der betreffenden Substanz darf namentlich das letztere Präparat wohl als so gut wie apomorphinfrei bezeichnet werden. Die salzsaure Verbindung unterscheidet sich auch äußerlich vom Apomorphinsalz: sie ist schneeweiß, locker, nicht aus glitzernden Kriställchen bestehend.

10. II. Hund von 10 kg subkutan 3 mg β-Chloromorphid. hydrochlor.

Nach 10 Minuten subkutan $^1/_2$ mg Apomorphin. hydrochlor.
Schwache Brechwirkung nach 15 Minuten.

11. II. Desgleichen subkutan 2 mg β-Chloromorph. hydrochlor. + $^1/_2$ mg Apomorph. hydrochlor.
Erbrechen nach 6 Minuten.

Nach 2 Stunden subkutan 4 mg β-Chloromorph. hydrochlor. + $^1/_2$ mg Apom. hydrochlor.
Kein Erbrechen.

Diese Versuche waren mit dem nicht apomorphinfreien Präparat A angestellt; die antemetische Wirkung ist zwar auch unverkennbar, erweist sich aber doch gleichzeitig zugeführtem Apomorphin gegenüber als schwächer. Zu den folgenden Versuchen diente nun das „apomorphinfreie" Präparat B:

24. V. Hund von 8,5 kg, sehr lebhaftes Tier, erhält 9 Uhr 12 Min. subkutan 5 mg β-Chloromorphid. hydrochlor. Nach 10 Minuten beginnt

Herabsetzung der Empfindlichkeit, so daß das Tier auf Nadelstiche nur schwach reagiert.

9 Uhr 28 Min. subkutan 1/2 mg Apomorph. hydrochlor. Kein Erbrechen.

9 Uhr 38 Min. beginnt ein Zustand von Benommenheit, das Tier senkt die Schnauze zu Boden, schleimiger Ausfluß aus der Nase, Schwäche der hinteren Extremitäten, reagiert nur auf starke Reize.

9 Uhr 50 Min. Aufgeschreckt bleibt das Tier stehen, aber in schwankender Haltung.

3 Uhr 1 Min. subkutan 1/2 mg Apomorph. hydrochlor. Erbrechen nach 6 Minuten.

4 Uhr 39 Min. subkutan 5 mg β-Chloromorphid. hydrochlor.

4 Uhr 55 Uhr. mühsames Atmen, Winseln, Schwäche der Extremitäten, Kopf gesenkt.

5 Uhr 9 Min. Tier legt sich ermattet nieder.

7 Uhr. Völlige Erholung.

25. V. Desgleichen subkutan 1 mg β-Chloromorphid. hydrochlor.
Nach 10 Minuten 1/2 mg Apomorph. hydrochlor.
Heftiges Erbrechen nach 4 Minuten.
Desgleichen subkutan 2 mg β-Chloromorphid. hydrochlor.
+ 1/2 mg Apomorph. hydrochlor.
Kein Erbrechen.

Die Wirkung auf die Atmung war bei diesen kleinen Dosen kaum zu erkennen, wohl aber eine gewisse narkotische. Im ganzen erwies sich das β-Chloromorphid als nicht ganz so stark wirksam, wie das anfänglich benutzte, aus dem Gemenge einigermaßen isolierte Präparat.

Die folgenden Versuche wurden nun mit großen Dosen des Chloromorphids angestellt.

16. XI. Hund von 9 kg. In die freigelegte Vena saphena werden unter heftigem Sträuben des gefesselten Tieres 0,05 g von einem schwach apomorphinhaltigen Chloromorphid (α oder β?) in einproz. neutral salzsaurer Lösung injiziert. Beruhigung schon während der Injektion. Nach 5 Minuten weitere 0,2 g langsam injiziert, dann abgebunden. Herztätigkeit gut, Atmung oberflächlich, schreckhaftes Wesen, Überempfindlichkeit, geringe Steifigkeit der Extremitäten.

Nach 3 Stunden hat sich das Tier völlig erholt, frißt wieder; ebenso am folgenden Tage, doch wird kein Stuhl entleert.

18. XI. Kaninchen von 1,8 kg. In eine Hautvene des rechten Hinterbeines werden 8 mg des obigen Chloromorphids injiziert. Atmung nimmt periodischen Charakter an, sistiert zeitweilig, Herzschlag mitunter mangelhaft. Nach 10 Minuten werden 7 mg, nach weiteren 10 Minuten 11 mg und nach weiteren 5 Minuten wieder 11 mg injiziert. Ähnliche Wirkung nach jeder Injektion. Das entfesselte Tier erholt sich bald wieder. Im ganzen hat das Tier 37 mg Chloromorphid erhalten.

19. XI. Desgleichen. Subkutan werden 0,3 g des obigen Chloromorphids injiziert. Nach 10 Minuten deutliches Cheyne-Stokessches Atmen, begleitet von Zähneknirschen. Erholung.

Nachmittags erhält das Tier subkutan 0,22 g Morphin. hydrochlor., worauf sich nur ein Zustand von Schlaffheit und verminderter Erregbarkeit entwickelt.

22. XI. Desgleichen. Subkutan werden 0,2 g Morphin. hydrochlor. injiziert, mit dem gleichen Effekt. Erholung.

Nachmittags erhält das Tier subkutan 0,3 g des obigen Chloromorphids. Schon wenige Minuten darauf starke Atemnot, Tier liegt flach mit gespreizten Beinen, den Kopf nach vorwärts aufgerichtet, dann Seitenlage mit wechselnder Intensität der Atmung. Beim dyspnoischen Anfall Zähneknirschen. Herzschlag noch leidlich gut, Reflexe erhalten, mitunter selbst tetanische Anfälle. Aufgerichtet bleibt das Tier zunächst sitzen, zeigt aber noch Lufthunger und nimmt wieder die anfängliche Lage an. Sensibilität scheint so gut wie erloschen. Die Dyspnoe hält noch etwa 2 Stunden an, dann völlige Erholung.

23. XI. Desgleichen. Subkutane Injektion von 0,05 g des obigen Chloromorphids.

24. XI. Desgleichen. Subkutane Injektion von 0,1 g des obigen Chloromorphids.

In beiden Versuchen nur beschleunigte Atmung.

26. V. Kaninchen von 1,75 kg. Subkutan werden 0,3 g β-Chloromorphid. hydrochlor. injiziert. Schon nach 10 Min. beschleunigte Atmung; nach weiteren 5 Min. macht das Tier einen plötzlichen Sprung, überschlägt sich, bleibt auf der Seite liegen. Unter geschwächter Herzaktion und Sistieren der Atmung tritt 25 Min. nach der Injektion der Tod ein.

Das freigelegte Herz zeigt noch schwaches Schlagen der Vorhöfe und zuweilen eine Zuckung des rechten Ventrikels.

Die folgenden Versuche wurden angestellt, um zu ermitteln, ob auch bei Kaninchen das Chloromorphid sich in gewissem Sinne als Antagonist des Apomorphins erweist. Freilich handelt es sich hier nicht um die emetische, sondern um jene eigenartig erregende Wirkung auf psychomotorischem Gebiete, die das Apomorphin bei Kaninchen, die ja nicht erbrechen können, hervorruft. Schon wenige Milligramm Apomorphin genügen, um jenen eigenartigen Zustand, den Bewegungsdrang, die Nagelust, das Zähneknirschen usw., zu erzeugen. Kombiniert mit je 10 mg β-Chloromorphid vermochten aber selbst 10 mg Apomorphinsalz keinen irgendwie ausgesprochenen Erregungszustand zu bewirken.

Schließlich wurde die Wirkung des Chloromorphids auch bei Fröschen geprüft. Nach Injektion von 5—10 mg trat zunächst ein Zustand gesteigerter Erregbarkeit ein, dann ein Lähmungsstadium, aus welchem die Tiere, namentlich in kühler Umgebung, sich vollständig erholen können. Zuweilen trat dann noch ein Zustand gesteigerter Erregbarkeit ein, der selbst zu Streckkrämpfen, nach Art des Strychnins, führte. Besonders leicht kommt es dazu, wenn sich die Tiere nach der ersten Injektion erholt haben und man ihnen

dann nochmals ein Quantum von etwa 5 mg injiziert und die Tiere in den Eisschrank bringt, unter welchen Umständen bekanntlich auch die Strychninkrämpfe wesentlich länger andauern [1]).

In der gleichen Weise wirkte das Chloromorphid auch, wenn ihm zuvor 10 Proz. reinen Apomorphinsalzes beigemischt worden waren.

Morphin hat bei Fröschen die nämliche Wirkung, jedoch erst in einer mehrfach größeren Dosis.

Reines Apomorphin, so wie es heutzutage auf den Markt kommt [2]), bewirkt in Mengen von 10—20 mg bei Injektion in den Kehllymphsack nur allgemeine und Muskellähmung, aber keine Steigerung der Erregbarkeit oder gar tetanische Krämpfe. Bei einem Frosche von 60 g bewirkten 20 mg Apomorphin völlige Lähmung, in der das Tier zugrunde ging. Es hatte 0,3 mg pro Gramm Körpergewicht erhalten, also noch nicht die Hälfte derjenigen Menge „Apomorphin", bei welcher Hattori [3]) ähnliche Wirkungen gesehen haben will, wie wir nach Anwendung des Chloromorphids in erhebich kleineren Dosen. Es unterliegt somit kaum einem Zweifel, da dem Apomorphin eben solche Wirkungen nicht zukommen, wie Hattori sie beschreibt, daß er sich ahnungslos eines stark mit Chloromorphid verunreinigten Handelspräparates des „Apomorphins" bedient hat. Wir überzeugten uns, daß 20 mg des ursprünglichen Präparates Chl. + Ap. (hydrochlor.) bei einer Esculenta von 60 g ein drei Tage anhaltendes Vergiftungsbild nach Art des Strychnins erzeugten! Es war also hoch an der Zeit, daß solche „Apomorphine" aus dem Handel verschwanden.

Um uns von dem Grade der Schwerlöslichkeit des reinen β-Chloromorphidsalizylates zu überzeugen, wurde dessen salzsaures Salz in äquimolekularen Mengen mit Natr.salicyl. umgesetzt, und zwar 0,34 g des ersteren mit 0,16 g des letzteren. Es entstand ein reichlicher Niederschlag, der nach dem Absaugen und Trocknen noch schwach grünlich schimmerte und 0,42 g wog. Die Theorie verlangt 0,44 g, so daß nur 0,02 g in Lösung geblieben, was etwa einer Lösung von 0,2 : 100 entsprach.

---

1) Vgl. Pelikan, Beitr. z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharm. 1858. S. 161f. — Harnack, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34 S. 156.

2) In unserer gleich eingangs erwähnten Publikation haben wir darauf hingewiesen, daß die früheren Handelspräparate reinen Apomorphins bei Fröschen viel stärker direkt muskellähmend im Falle subkutaner oder intramuskulärer Injektion wirkten.

3) Hattori, Archiv. internation. de pharmakodyn. Vol. XX S. 57. 1910.

Endlich erhielten wir von der Firma C. H. Boehringer Sohn auch α-Chloromorphid, das wir zu vergleichenden Versuchen benutzten. In qualitativer Hinsicht konnten wir bei sämtlichen Versuchen am Frosch, Kaninchen und Hund durchaus keinen Unterschied zwischen den Wirkungen der α- und der β-Base wahrnehmen, wohl aber in quantitativer, und zwar ziemlich nach allen Richtungen hin, auch in bezug auf die Aufhebung der Sensibilität. Wir kamen im allgemeinen zu dem Ergebnis, daß 2 mg β-Chloromorphid schwächer wirken als 1 mg α-Chloromorphid. Das Salizylat des letzteren ist nicht ganz so schwer löslich wie das des ersteren. Unser erstes, aus dem Gemenge isoliertes Chloromorphid, stimmte übrigens in der Intensität seiner Wirkung anscheinend mehr mit der α- als mit der β-Base überein, und es ist sehr wohl möglich, daß ein Gemenge beider Chloromorphide vorlag, zumal nach den bisher vorliegenden Angaben der Chemiker die eine Modifikation unschwer in die andere übergehen soll, obschon das Chloromorphid an sich recht stabil ist[1]).

Was die Wirkung des Chloromorphids am Menschen anlangt, so hatte die hiesige Medizinische Klinik (Priv.-Doz. Dr. Grund) die Güte, eine Reihe vorsichtiger Versuche an geeigneten Patienten anzustellen. Dabei hat sich jedoch bisher nichts ergeben, woraus zu schließen wäre, daß das Mittel bei Menschen irgendwie stärker als Morphin wirkt. Es scheint vielmehr eher schwächer hier zu wirken, und der Sachverhalt wäre dann ein ähnlicher wie beim Methylmorphin (Codein), das ja bei Tieren erheblich giftiger, bei Menschen viel weniger giftig ist als das Morphin selbst. Ob es sich nicht lohnen würde, am Menschen speziell auf die antemetische Wirkung des Chloromorphids zu untersuchen, das mag dahingestellt bleiben.

Unsere Versuche haben somit ergeben, daß das Chloromorphid wie andere Morphinderivate, z. B. das Diacetyl- und Acetylmorphin, bei Tieren sehr verstärkte Morphinwirkungen besitzt, und zwar eigentlich nach allen Richtungen hin[2]). Einmal in betreff der antemetischen Wirkung, die von nicht geringem Interesse ist und in der es sich als Antagonist des ihm so nahe verwandten Apomorphins erweist. Es ist in hohem Grade beachtenswert, daß der Ersatz eines Hydroxyls im Morphinmoleküle durch ein Chloratom die

1) Bei Bemühungen, ein Bromomorphid herzustellen, zeigte es sich, daß dieses zu leicht unter Abspaltung von HBr in Apomorphin übergeht (nach brieflicher Mitteilung der obigen Firma).

2) Unsere Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen, welche Dott und Stockman (l. c.) bei Versuchen mit Chlorocodeid und Trichlormorphin gemacht haben, im wesentlichen durchaus überein.

ursprüngliche Wirkung qualitativ noch nicht ändert, sondern nur quantitativ verstärkt. Es muß erst — außer dem Chloratom — noch ein H-Atom, im ganzen also H_2O abgesprengt sein, damit ein Produkt mit wesentlich anders gearteten Wirkungen, eben das Apomorphin, entsteht. Ganz besonders verstärkt erscheint bei dem Chloromorphid ferner die typische Morphinwirkung auf die Atmung der Warmblüter; die Art der Veränderung (Periodizität bis zu vorübergehender Sistierung usw.) ist dabei genau die gleiche, aber sie tritt nach weit kleineren Dosen und viel frühzeitiger ein. Dasselbe gilt von der Aufhebung der Sensibilität, obschon die allgemein-narkotische Wirkung bei Tieren mehr in den Hintergrund tritt. Man kann aber schon nach Beibringung kleiner Dosen den Hunden heftig den Schweif pressen, ohne daß irgendein Schmerzzeichen erfolgt. Verstärkt ist auch die krampferregende Wirkung des Morphins und in gewissem Grade auch die Herzwirkung. Hier könnte man, ähnlich wie bei den gechlorten Alkylderivaten, auch an die Anwesenheit des Chlors denken, doch ist die Wirkung im ganzen nicht bedeutend. Sehr bemerkenswert ist für diese Morphinderivate auch der Umstand, daß die letalen Dosen so wesentlich größer sind als die überhaupt wirksamen und daß eine vollständige Erholung so auffallend rasch erfolgt. Man gewinnt den Eindruck, als ob die Warmblüter das Mittel relativ schnell zu zerstören imstande sind. Erst 0,3 g vermochten ein Kaninchen rasch zu töten.

Genau wie Morphin, aber in bedeutend höherem Grade, wirkt endlich das Chloromorphid auch bei Fröschen.

Es braucht nicht erst betont zu werden, wie sorgfältig darauf zu achten ist, daß bei der Anwendung des Apomorphins zu therapeutischen wie zu experimentellen Zwecken nicht ein mit Chloromorphid verunreinigtes Präparat benutzt werde. Wenn wiederholt dem Apomorphin Wirkungen nachgesagt worden sind, die es nicht besitzt und die vielmehr verstärkte Morphinwirkungen sind, so darf man wohl sicher schließen, daß es sich um derartige unzuverlässige Präparate gehandelt hat. So referieren Lewin und Pouchet[1]) eingehend über Versuche, die Guinard mit einem „amorphen Apomorphin“ angestellt hat. Er beobachtete, daß diese amorphe „Modifikation“ ganz anders wirke als das gewöhnliche kristallisierte, daß sie sogar in nahezu antagonistischer Weise lähmend auf die Zentren wirke, besonders auf die Atmung, die sie zum Stillstand bringe, während

1) Lewin et Pouchet, Traité de toxikologie. Paris 1903. S. 600ff. — Jahresber. f. d. ges. Medizin 1898 I S. 396.

sie nicht emetisch wirke usw. Hier sind die Chloromorphidwirkungen nach allen Richtungen hin völlig unverkennbar!

Als wir darauf ein amorphes Apomorphin. hydrochlor. (E. Merck) prüften, war von alledem nichts zu sehen, sondern das Präparat wirkte genau wie reines kristallisiertes Apomorphin. Letzteres reizt vielmehr mächtig das Respirationszentrum, so daß man bei Hunden in tiefster Narkose die Atmungsfrequenz durch Apomorphin auf das 8 fache steigern kann. Nur bei Kaninchen tritt durch große Dosen nach heftiger Exzitation der Atmung schließlich Lähmung der Respiration ein, während bei Hunden übergroße Dosen die furchtbarsten epileptiformen Krämpfe erzeugen. Überhaupt kann man, was die Wirkung bei Tieren anlangt, sagen, daß sowohl bei der Morphin- wie bei der Apomorphinwirkung sich lähmende und erregende Effekte in einer für jede der beiden Substanzen eigenartigen Weise kombinieren. Trotz mancher Analogien sind die beiden Wirkungsbilder sowohl bei Kalt- wie bei Warmblütern doch recht verschiedene.

Wo daher in einzelnen Fällen[1]) bei der arzneilichen Anwendung des Apomorphins in nicht übergroßen Dosen höchst bedrohliche Störungen der Atmung beobachtet worden sind, da darf man wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich um eine zufällige Anwendung von Apomorphin- und Chloromorphidgemengen gehandelt hat. Solche mögen eben doch auch früher schon im Handel zuweilen vorgekommen sein. Allerdings haben die bisherigen klinischen Versuche mit Chloromorphid nichts ergeben, woraus man schließen dürfte, daß es beim Menschen wesentlich stärker als Morphin wirkt, aber das braucht kein Gegenbeweis zu sein. Es kann sich hier sehr wohl um eine neue Bestätigung des Satzes handeln, daß eine Kombination von zwei Substanzen nicht selten viel heftiger und gefährlicher wirkt, als jede einzelne in entsprechenden Dosen für sich allein. Für die Kombination Apomorphin + Euporphin z. B. haben wir[2]) das am Frosch in auffallender Weise konstatieren können, und auch unseren oben mitgeteilten Versuchen mit Apomorphin + Chloromorphid läßt sich ähnliches entnehmen. Wenn auch das Chloromorphid antemetisch und insofern als Antagonist des Apomorphins wirkt, so vermag es doch andere Wirkungen des letzteren keineswegs aufzuheben, z. B. den heftigen Muskelkollaps, den das Apomorphin namentlich bei geschwächten Personen zu erzeugen ver-

1) Vgl. Harnack, München. Med Wochenschr. 1908, Nr. 36.

2) Vgl. Harnack und Hildebrandt, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie Bd. 61 S. 343.

mag. Unter diesen Umständen dürfte eine gleichzeitige Chloromorphidwirkung sich sehr wohl verhängnisvoller gestalten.

Besonders beweiskräftig in der Hinsicht ist der Fall von arzneilicher Vergiftung des Prof. Pécholier[1]): zwei Minuten nach einer Injektion von 13 mg „Apomorphin" entwickelte sich eine sehr quälende Nausea mit ohnmachtsähnlicher Schwäche, aber es trat kein Erbrechen ein! Die Respiration wurde unregelmäßig, dazwischen aussetzend, wozu sich ein unbeschreibliches Angstgefühl gesellte. Nach einer zweiten Apomorphindosis (!) trat Erbrechen ein, aber gefolgt von neuem Kollaps, der über 1/2 Stunde lang anhielt, während die Atmung sehr langsam und stertorös blieb und das Gesicht livide gefärbt war. Die Erholung trat rasch ein!

Hier ist die Kombination Chloromorphid + Apomorphin ganz unverkennbar, genau wie bei den Tierversuchen von Guinard. Es scheint fast, als ob es früher besonders in Frankreich solche Handelspräparate des Apomorphins gegeben habe.

Wir fassen zum Schluß das Resultat unserer Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammen:

1. Es ist sorgfältig darauf zu achten, daß die Handelspräparate des Apomorphins völlig rein, vor allem frei von Chloromorphid seien. (Selbstverständlich wird eine in der Hinsicht beweiskräftige Prüfungsmethode in die Pharmakopoe aufgenommen werden müssen).

2. Bei Tieren, Warm- wie Kaltblütern, besitzt das Chloromorphid wesentlich verstärkte Morphinwirkungen nach den verschiedensten Richtungen hin, und zwar wirkt die α-Base noch heftiger als die β-Base. Ganz besonders gesteigert ist die typische Wirkung auf die Atmung, aber auch die Aufhebung der Empfindungen. Trotzdem liegen die letalen Dosen erheblich über den energisch wirksamen, und die Tiere erholen sich selbst nach gefahrdrohenden Erscheinungen auffallend rasch.

Bei Fröschen gleicht die aus Lähmung und Reflextetanus kombinierte Wirkung genau der Morphinwirkung, ist aber erheblich stärker.

Nach allen diesen Richtungen verhält sich das Chloromorphid den Acetyl-Derivaten des Morphins sehr ähnlich.

---

1) Vgl. Annal. d'hyg. publ. 3. Sér. T. VIII 1882, S. 185.

3. Das Chloromorphid wirkt nicht emetisch, sondern muß vielmehr gegenüber der bezüglichen Wirkung des Apomorphins (bei Hunden) in gewissem Grade als Antagonist bezeichnet werden; ähnlich in betreff der allgemein-aufregenden Wirkung des Apomorphins bei Kaninchen.

4. Bei Menschen hat sich bisher eine im Vergleich mit dem Morphin verstärkte Wirkung des Chloromorphids nicht feststellen lassen. Das schließt aber nicht aus, daß Gemenge von Apomorphin + Chloromorphid bei Menschen sehr bedenklich wirken können, und einige bisher bekannt gewordene Fälle von arzneilicher Apomorphinvergiftung dürften darin wohl ihre Erklärung finden.

Halle a. S., im Dezember 1910.

Nachtrag.

(Chloromorphidvergiftung am Menschen.)

Bei Fortsetzung der klinischen Versuche mit dem reinen Chloromorphid stellte es sich heraus, daß die α-Base auch beim Menschen an Stärke der Wirkung die β-Base übertrifft, aber doch in betreff der allgemein-sedativen und speziell-schmerzstillenden Wirkung hinter dem Morphin entschieden zurücksteht und als ein passender Ersatz desselben nicht bezeichnet werden kann. Es wurden Dosen bis zu 10 mg angewendet, die noch weiter zu überschreiten nach einer sehr bemerkenswerten Erfahrung als zu gefährlich erschien. Es wurden nämlich einem Manne, der an beginnender luetischer Tabes litt, am Tage nach der Salvarsan-Einführung, um die noch andauernden örtlichen Schmerzen zu lindern, nur 5 mg α-Chloromorphid subkutan injiziert, und schon nach ca. 10 Minuten trat ein Zustand von völligem Sistieren der Atmung, Muskelstarre, Kieferkrampf, totaler Bewußtlosigkeit und hochgradiger Cyanose ein, der in hohem Grade lebensbedrohend war und nur durch energische Einleitung künstlicher Atmung überwunden wurde. Die Erholung erfolgte dann ziemlich rasch unter Erbrechen in Form einer gastrischen Krise (die bei dem Patienten übrigens schon früher beobachtet worden war). Der Fall ist um so beachtenswerter, als wiederholt schon 10 mg ohne so üble Wirkung bei anderen Patienten angewendet worden waren. Arzneiliche Morphindosen wirkten bei dem obigen Kranken in keiner Weise nachteilig. Wir möchten daher nicht zuraten, weitere

therapeutische Versuche mit Chloromorphid, auch nicht wegen einer etwaigen antemetischen Wirkung, anzustellen.

Die Beobachtung erinnert in allen Einzelheiten ungemein an den Vergiftungsfall von Pécholier, und ebenso hat Binz über einen Fall referiert, wo ein Patient sieben Minuten nach Injektion von 4½ mgm. „Apomorphin" unter Kollapserscheinungen starb. Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß es sich in den seltenen Fällen, wo unmittelbar nach der Anwendung von „Apomorphin" höchst lebensgefährliche Zustände eintraten, um Chloromorphidwirkung gehandelt hat, und es ist dringend geboten, daß geeignete Schutzmaßregeln dagegen ergriffen werden.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Über Thebain, Morphotebain, Thebenin und einige seiner Derivate.

Von

Herm. Hildebrandt.

In der vorhergehenden Mitteilung ist bereits auf die stark krampferregende Wirkung der Chloromorphide bei Fröschen hingewiesen worden. Auch hinsichtlich der antemetischen Wirkung beim Hunde erwiesen sich die Chloromorphide dem Morphin als erheblich überlegen. Bei einigen anderen Opiumalkaloiden ist eine derartige die Erregbarkeit steigernde Wirkung — zuweilen allerdings nur bei bestimmten Tierspezies — schon länger bekannt. Die Vergiftung mit Thebain hat bekanntlich die meiste Ähnlichkeit mit der durch Strychnin[1]) hervorgerufenen. In der Tat ruft nach meinen eigenen Versuchen Thebain bereits in Mengen von 2 bis 3 mg beim Frosche in kürzester Zeit die heftigsten Streckkrämpfe hervor, welche, wenn man die Tiere auf Eis konserviert, ähnlich wie bei Strychnin, tagelang anhalten können.

Mit Rücksicht auf das hinsichtlich der Wirkung beim Kaltblüter mit den Chloromorphiden übereinstimmende Verhalten des Thebains interessierte es mich, festzustellen, ob nicht die den Chloromorphiden eigene antemetische Wirkung eventl. in kleinen Dosen auch beim Thebain noch zum Ausdruck kommt. Ich benutzte einen Hund von 9 Kilo, welcher prompt auf subkutane Injektion von $^1/_2$ mg Apomorphin mit Erbrechen reagierte und suchte diejenige Dosis von Thebain zu ermitteln, welche eben ausreicht, um die Brechwirkung des Apomorphins zu verhüten.

1) cf. v. Schroeder: Arch f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 17 S. 136 (1883).

25. VI. 1910. Hund. Vorm. 9 Uhr: 2 mg Thebain subkutan: Ohne Wirkung.

Vorm. 10 Uhr 15 Min.: 4 mg Thebain subkutan: Ohne Wirkung.

Vorm. 10 Uhr 30 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Nach 6 Min. Erbrechen.

26. VI. 1910. Ders. Hund. Vorm. 10 Uhr 15 Min.: 8 mg Thebain: Ohne Wirkung.

10 Uhr 30 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Nach 6 Min. Erbrechen.

27. VI. 1910. Ders. Hund: Vorm. 9 Uhr: 16 mgr Thebain: Ohne Wirkung.

Vorm. 9 Uhr 40 Min.: 0,6 mg Apomorphin: Nach 6 Min. Erbrechen.

28. VI. 1910. Ders. Hund. Vorm. 9 Uhr 10 Min.: 32 mg Thebain. Nach 10 Min. zeigt sich Steifigkeit beim Laufen, das Tier legt sich hin, hat deutliche Dyspnoe. Die Extremitäten sind steif, zuweilen tetanische Anfälle; gänzlich zur Seite liegend, auf Reize nicht prompt reagierend.

9 Uhr 30 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Kein Erbrechen.

10 Uhr 30 Min.: Das Tier richtet sich auf, zeigt spastischen Gang, fällt nach einigen Schritten um, mit steifen Extremitäten daliegend.

12 Uhr 30 Min.: Noch etwas Steifigkeit; später Erholung.

6. VII. 1910. Ders. Hund. 8 Uhr 50 Min. Vorm.: 40 mg Morphin; es stellt sich ein Taumelzustand ein; keine Spur gesteigerter Erregbarkeit.

9 Uhr 20 Min.: 0,5 mg Apomorphin: Kein Erbrechen.

Man sieht aus diesen Versuchen, daß trotz der beim Warmblüter wesentlich verschiedenen Wirkung von Thebain und Morphin doch hinsichtlich der betäubenden und der antemetischen Wirkung auch in quantitativer Hinsicht eine Übereinstimmung zu erkennen ist.

Augenscheinlich ist in bezug auf antemetische Wirkung das Verhalten des Thebains weit mehr dem des Morphins als dem der Chloromorphide an die Seite zu stellen.

H_2 H N—CH_3 CH_2 H_3CO CH_2 —H H_2 O OCH_3

Thebain.

H_2 N—CH_3 CH_2 H_3CO CH_2 HO {OH

Morphothebain.

H_2 H N—CH_3
CH_2
HO CH_2
HO

Apomorphin.

Wiewohl die Konstitution von Thebain und Morphothebain noch nicht sicher festgestellt ist, hat es immerhin ein Interesse, auch das Morphothebain eingehender in seiner Wirkung zu untersuchen; insbesondere fällt die Ähnlichkeit der angenommenen Konstitution mit der des Apomorphins auf. Hinsichtlich der Wirkung des Morphothebains habe ich in der Literatur nur eine Angabe von Schuchhardt[1]) auffinden können, wonach sein Hydrochlorid in Mengen bis zu 0,2 g einem Meerschweinchen injiziert ganz ohne Wirkung blieb. Morphothebainhydrochlorid[2]) ist beim Erwärmen im Verhältnis von 0,2 : 10 in Wasser mit grünlichem Schimmer löslich; aus der Lösung wird es — gleich dem Apomorphin — durch konzentrierte Salzsäure ausgeschieden.

Injiziert man mittelgroßen Fröschen 10 mg in den Kehllymphsack, so treten noch keinerlei Wirkungen ein. Erst etwa die doppelte Dosis ruft Erscheinungen hervor, wie man sie nach Injektion von Apomorphin in kleineren Dosen (10 mg) gewöhnlich zu sehen bekommt. In einigen Fällen trat neben der allgemeinen Lähmung eine gewisse Steifigkeit der Extremitäten, auch Muskelzuckungen ein. Die Tiere erholten sich auch nicht so leicht wie nach Injektion von Apomorphin; mehrfach hörte die Herztätigkeit frühzeitig auf.

Versuche am Hunde.

8. VII. 1910. Hund 9 Kilo. Vorm. 8 Uhr 30 Min.: 0,02 g Morphothebain subkutan. Vorm. 8 Uhr 35 Min.: Heftiges Erbrechen.

10. VII. 1910. Derselbe Hund: Nachm. 2 Uhr 45 Min.: 0,01 g Morphothebain, ohne Wirkung.

Versuche am Kaninchen (subkutan).

11. VII. 1910. Kaninchen 1500 g erhält 10 Uhr 20 Min.: 0,02 g Morphothebain. Ohne Wirkung.

12. VII. 1910. Dasselbe Tier: Nm. 2 Uhr 50 Min.: 0,1 g Morphothebain.

---

1) Zitiert bei C. Howard u. W. Roser: Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 19 S. 1589 (1886).

2) Ich verdanke die hier besprochenen Substanzen Herrn Prof. R. Pschorr in Berlin.

Binnen 15 Min. entwickelt sich ein Aufregungsstadium, ähnlich dem durch Apomorphin bedingten. Da von letzterem schon 5 mg genügt hätten, so ist die Wirkung des Morphothebains in der Tat um ein vielfaches schwächer — ganz analog wie hinsichtlich der emetischen Wirkung am Hunde.

Thebain geht sehr leicht in ein Phenanthrenderivat mit offener N-haltiger Kette über, in das Thebenin und dieses läßt sich wieder in das ringförmige Thebenol überführen, welches keinen basischen Charakter mehr besitzt.

Diese Derivate leiten sich ab vom 3, 4, 8-Trioxyphenanthren, während die Stammalkaloide, Morphin, Kodein, Thebain als Derivate des 3, 4, 6-Trioxyphenanthrens erkannt wurden. Es muß daher bei der Bildung des Thebenins eine Verschiebung des Sauerstoffs von 6 nach 8 erfolgt sein[1]).

H_3CO OH OH
(CH_3).
$HN—H_2C—H_2C—$

Thebenin.

H_3CO 3 4 O 8 OH
H_2C 5 6
CH_2

Thebenol.

H_3CO OH OCH_3
H
HC_3N—H_2C—H_2C—

Met-Thebenin.

Thebenin ist zuerst von Eckhard[2]) und dann von v. Schroeder[3]) pharmakologisch untersucht worden. Seine Wirkung besteht in einer Herabsetzung der Erregbarkeit, die auch nach meinen Versuchen nach Injektion von 6—8 mg beim Frosche erfolgt. Ebenso, nur etwas stärker, wirkt das mir von Prof. Pschorr überlassene Methylderivat: Met-Thebenin. Ganz unwirksam ist das ringförmige Thebenol. Auch am Kaninchen rufen nach meinen

1) Knorr u. Hörlein: Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 40, S. 3349 (1907). — R. Pschorr: Annalen d. Chemie Bd. 373, S. 51 (1910).

2) Beitr. zur Anat. u. Physiol. Bd. 8 H. 3.

3) l. c. S. 136.

Versuchen Thebenin-Dosen von 0,2 g pro Kilo ein länger anhaltendes Stadium verminderter Erregbarkeit hervor (subkutane Zufuhr). Dies gab mir Veranlassung, am Hunde zu prüfen, ob eine antemetische Wirkung vorhanden sei; doch selbst 0,2 g Met-Thebenin hatten am Hund keine Wirkung; auf 0,5 mg Apomorphin erfolgte prompt Erbrechen.

Durch die Ringsprengung ist demnach die eigenartige Wirkung des Thebains nach allen Richtungen verloren gegangen.

Am Kaninchen hatte ich von vornherein eine ganz andere Wirkung des Thebenins erwartet; es hat in seiner Struktur eine gewisse Ähnlichkeit mit einigen früher von mir untersuchten Basen[1]) wie Thymylmethylendiaethylamid

$$H_7C_3 \cdot C_6H(OH)(CH_3) - CH_2 - N\!<\!\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$$

Diese Base erzeugt am Kaninchen einen heftigen Erregungszustand, unterscheidet sich prinzipiell von Thebenin durch die direktere Verbindung des hydroxylhaltigen Benzolkerns mit der Amidogruppe. Daß nicht der Phenanthrenkern als solcher die Änderung der Wirkung bedingt, ging daraus hervor, daß ein mir vorliegendes Dioxyphenylaethanolamin[2]) $(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NH_2$ in seiner Allgemeinwirkung am Kaninchen der des Thebenins durchaus ähnlich war. Es scheint also in der Tat die Länge und die Art der Verbindungskette von Einfluß zu sein.

Noch weniger wirksam ist das als Hordenin bezeichnete Monohydroxylderivat: $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N\!<\!\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$.

Ein neuerdings dargestelltes β-Methyladrenalin[3]) zeigte nicht die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins (Kobert). Schließlich habe ich die von R. Pschorr durch Anlagerung von CH_3Br an Thebenin und Met-Thebenin dargestellten Ammoniumbasen untersucht; sie zeigen bereits in erheblich kleineren Dosen beim Frosche Lähmung als die Ausgangsprodukte. Von der Körperoberfläche des Frosches werden sie gar nicht resorbiert, im Gegensatz zum Verhalten der übrigen hier behandelten Substanzen. Mit dieser Eigenschaft schließen sich diese Ammoniumbasen vielen anderen ihrer Art an, über welche bereits gelegentlich berichtet wurde.

1) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 54 S. 125 (1906).
2) Arterenol der Farbenwerke „Hoechst."
3) C. Mannich: Arch. d. Pharmazie Bd. 248 S. 154 (1910).

V.

Aus dem pharmakologischen Institute zu Halle a. S.

Pharmakologische und chemo-therapeutische Studien in der Toluidin-Reihe.

Von

Prof. Dr. med. **Herm. Hildebrandt.**

Vor einigen Jahren machte ich die Beobachtung, daß nach Darreichung von Dimethyl-o-toluidin von Kaninchen ein Harn von blutroter Farbe entleert wird, in welchem sich spektroskopisch Oxy-Hämoglobin nachweisen läßt; in der Regel ist bei mittelgroßen Tieren bereits 1 g — auch bei Verdünnung mit Olivenöl — ausreichend, um bei innerlicher Darreichung diese Wirkung hervorzurufen. Auch bei fortgesetzter Darreichung kleinerer Dosen tritt die hämolytische Wirkung ein. Bei längerer Beobachtung gehen die Tiere ausnahmslos unter Abmagerung und Kräfteverfall zugrunde. Bei der Sektion findet man in der Magenschleimhaut schwarz gefärbte Blutaustritte, diffuse Entzündungsprozesse im Dünndarm. Die Leber zeigt intensive Verfettung und kann namentlich bei langdauernder Vergiftung eine geradezu gelbweiße Farbe annehmen. Mit noch größeren Dosen kann man beim Kaninchen auch eine ganz akute Vergiftung hervorrufen, welche sich derart äußert, daß ein bis zwei Stunden nach der Eingabe von 3 bis 4 g ein auffallend schwankendes Umherspringen der Tiere sich zeigt; sodann macht ein plötzlich eintretender Krampf dem Leben ein Ende. In diesen Fällen findet man meist ein tief dunkelbraunes Aussehen der inneren Organe, namentlich der Nieren. Auch war hier zumeist Met-Hämoglobin im entnommenen Blute nachzuweisen. Bei einem Substitutionsprodukte des o-Toluidins, nämlich dem Azet-toluid, ist bereits von Jaffe und Hilbert[1]) festgestellt worden, daß es — im Gegensatz zur m- und p-Verbindung — die Entleerung eines blutigen

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 12, S. 308. (1888).

Harns erzeugt und starke Giftigkeit besitzt. Für o-Toluidin selbst wird eine geringere Giftigkeit im Vergleich zur p-Verbindung angegeben [1]). Nach meinen Beobachtungen tritt beim Dimethyl-p-toluidin die Blutwirkung erheblich zurück; bei Anwendung von Dosen, welche im Falle des Dimethyl-o-toluidins blutigen Harn erzeugen, sieht man etwas Analoges nicht, obschon die Tiere ebenfalls abmagern und bei der Sektion Blutungen und Entzündungsprozesse sowie Verfettung wie im Falle der o-Verbindung zeigen.

Einige Beobachtungen, welche ich bei den Versuchen mit Dimethyl-o-toluidin gemacht habe, gaben mir Veranlassung, Derivate der Verbindung zu untersuchen, welche im aromatischen Kerne mit Brom substituiert sind; die dabei erhaltenen Resultate scheinen mir nach beiden Richtungen der modernen Pharmakologie — der Frage bezüglich der Veränderung der Wirkung, sowie hinsichtlich der Umsetzungen im tierischen Organismus — von einigem Interesse. Dementsprechend zerfallen meine Untersuchungen in einen speziell pharmakologischen und einen physiologisch-chemischen Abschnitt.

1. Pharmakologischer Teil.

Mit Rücksicht auf einige Ergebnisse in der Klasse der Oxybenzylpiperidine [2]), wo sich die Einführung von Brom oder bestimmten Atomgruppen in den aromatischen Ring — an gewissen Stellen — als wesentlich für die Art und Intensität der Wirkung erwies, (cf. Sbst. „a") schien es immerhin denkbar, daß auch bei Verbindungen, in denen der aromatische Ring nicht mit einem ringförmigen, sondern einem kettenförmigen Imine in Verbindung steht, die analoge Veränderung am aromatischen Ringe zu einer Veränderung der Wirkung führen könnte.

Als ich vor einiger Zeit mit der Untersuchung einiger am Stickstoff alkylierter Oxybenzylamine beschäftigt war, wie Thymylmethylendimethylamid [3]), Naphtylmethylendimethylamid [4]), habe ich bereits, wenn auch ohne Erfolg, zu den entsprechenden bromsubstituierten Verbindungen, welche unten als b und c bezeichnet sind, zu gelangen versucht.

---

1) Hammerbacher: Pflügers Archiv Bd. 33, S. 102. (1884). Gibbs und Hare: Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1890.

2) Arch. f. exper. Pharm. u. Path. Bd. 44. (1900). Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 43, S. 249. (1904).

3) Archiv f. exper. Pharm. u. Path. Bd. 54, S. 126. (1906).

4) Auwers und Dombrowski: Liebigs Annalen. Bd. 344, S. 290. (1906). H. Hildebrandt: Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. Bd. IX, S. 479. (1907).

a. p-Brom-o-Thymotinpiperidid

Die Formeln d und e bezeichnen diejenigen Verbindungen, welche als Brom- bzw. Dibrom-dimethyl-o-toluidine sofort erkennbar sind. Prinzipiell unterscheiden sich diese letzteren von den früher betrachteten Verbindungen dadurch, daß der aromatische Kern kein Hydroxyl trägt und direkt — nicht vermittelst eines eingeschobenen Alkylens — mit dem Stickstoff verbunden ist.

p-Brom-dimethyl-o-toluidin stellte ich nach den Angaben von W. Michler und A. Sampaio [1]) dar, indem ich in eine Lösung von Dimethyl-o-toluidin (käufliches Produkt) in Eisessig die berechnete Menge Brom unter Abkühlung eintrug. Nach einigem Stehen wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und dann mit Natriumhydrat versetzt, worauf sich das p-Brom-Derivat als ein farbloses Öl abschied; es wurde mit Wasser gewaschen, mit Natronkalk getrocknet und hierauf destilliert. Die bei 244—245^0 übergehende Menge wurde getrennt von den niedriger und höher siedenden Anteilen aufgefangen.

1) Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 14, S. 2167. (1881).

Weniger leicht gelingt die Einführung eines weiteren Atoms Brom in den Kern des Dimethyl-o-toluidins. Es haben sich mehrere Chemiker[1]) mit dieser Frage beschäftigt, und es sind bei der Einwirkung von Brom z. B. auf p-Bromdimethylanilin teils Additionsprodukte, teils Substitutionsprodukte oder Perhaloide beschrieben worden. Erst durch die neuesten Untersuchungen von K. Fries[2]) ist auf diesem Gebiete eine hinreichende Klarheit erreicht worden, indem es diesem Autor gelang, die Zusammensetzung verschiedener aus Dimethyl-o-toluidin entstehender Perbromide zu ermitteln. Vor allem gelang es Fries durch Einwirkung von Brom auf Dimethyl-o-toluidin zunächst ein Di-Brom-Derivat darzustellen. Nach seiner Vorschrift gibt man unter Kühlung zu 13,5 g Dimethyl-o-toluidin in Eisessig 32 g Brom (= 4 Atome); es entsteht eine tiefrote Flüssigkeit, aus der nach kurzer Zeit ein Perbromid kristallisiert. Dasselbe wird durch schwaches Erwärmen in Lösung (Eisessig) gebracht und wasserfreies Na.-acetat bis zur Entfärbung zugegeben. Mit Wasser fällt dann ein Öl aus, das auf Zusatz von konz. BrH zum Teil kristallinisch erstarrt. Der überschüssige BrH und das Wasser werden abgedampft, der Rückstand mit Aceton angerieben und dann scharf abgesaugt. Das erhaltene Salz ist Dibrom-monomethyl-o-toluidinbromhydrat, das man aus Eisessig in Form derber Täfelchen erhält, die sich bei 220° zersetzen. Die freie Base destilliert unter 50 mm Druck bei 185—187°. Gleichzeitig mit der Kernsubstitution wird Bromalkyl abgespalten unter Bildung der sekundären Base, welche auch gegen salpetrige Säure ein entsprechendes Verhalten zeigt. Dibrom-dimethyl-o-toluidin hingegen läßt sich durch Alkylierung des primären oder sekundären Amins gewinnen. Von letzterer Base verdanke ich Herrn Prof. K. Fries eine größere Menge, ebenso von Dibrom-aethyl-o-toluidin, während die Dibrom-diaethyl-Verbindung durch direkte Bromierung nicht zugängig ist und ihre Darstellung durch Äthylierung der Mono-äthyl-Verbindung bisher nicht gelang (briefliche Mitteilung).

Bei meinen Versuchen mit diesen Basen hat es sich herausgestellt, daß p-Brom-dimethyl-o-toluidin etwas weniger giftig ist als das früher untersuchte Dimethyl-o-toluidin, immerhin führte auch hier Darreichung von mehrmals 1 g innerlich die bereits beschriebenen Veränderungen auf Blut und Organe herbei. Ganz erheblich hat die Giftigkeit der mono-methyl- bzw. -äthyl und des Dimethyl-dibrom-Derivates abgenommen. In Dosen von 1 g werden diese Verbindungen — innerlich mit Olivenöl gemischt bzw. in Emulsion mit Gummi arabicum gereicht — wochenlang vertragen, ohne daß blutiger Harn erscheint, wenn man mit der Darreichung sich auf jeden zweiten Tag beschränkt.

1) Hantzsch und Graf: Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 38, S. 2159. (1905). F. Nörris: Ebenda S. 3906. Jackson und Clarke: Am. chem Journ. 34, 261.

2) K. Fries: Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 37. S. 2338 (1904). Annalen d. Chemie. Bd. 346. S. 183 (1905).

Ich habe auch einige Versuche hinsichtlich der Hämolyse in vitro mit dem Blute von Warmblütern angestellt, indem ich die mit 0,9 proz. Kochsalzlösung gewaschenen Blutkörperchen mit gleichen Mengen der Substanzen unter Umschütteln zusammenbrachte und den Grad der Hämolyse beobachtete. Es ergab sich hierbei, daß Dimethyl-p-toluidin nahezu ebenso stark hämolytisch wirkte wie die ortho-Verbindung; ich werde hierauf in Teil II noch zurückkommen. Ferner zeigte es sich, daß die nicht flüssigen Substanzen, wie p-Toluidin, Mono-Brom und Dibrom-o-toluidin wenig wirksam waren, was mit der weniger innigen Durchmischbarkeit der benutzten Flüssigkeiten mit den Substanzen zusammenhängen dürfte. Hingegen läßt der Vergleich einiger flüssiger Derivate ein eindeutiges Resultat erkennen. Es hat sich herausgestellt, daß das Mono-Brom-Dimethyl-o-toluidin schwächer hämolytisch wirkt als das Dimethyl-o-toluidin selbst, und daß das Di-Brom-Derivat eine noch schwächere hämolytische Wirkung zeigt. Also mit der Einführung von Brom in die p- bzw. p- und o-Stellung zur Amidogruppe nimmt die hämolytische Kraft in vitro ebenso ab wie im lebenden Organismus!

Auch hinsichtlich der durch diese Toluidin-Derivate zu erzeugenden lähmenden Wirkung am Frosche zeigt sich der gleiche Unterschied, indem bei Dimethyl-o-toluidin erheblich kleinere Mengen komplette Lähmung erzeugen als beim Di-Brom-Substitutionsprodukte; von ersterem wirkt 0,1 g etwa so stark wie 0,2 g vom letzteren. Bei diesen Versuchen machte ich die Beobachtung, daß im Falle des Di-Brom-dimethyl-o-toluidins bei Anwendung solcher Dosen, welche bald völlige Lähmung machen, Eskulenten häufig mit einem völligen oder teilweisen Heraustreten des ganzen — umgestülpten — Magens reagieren. In einem Falle verbrachte das Tier tagelang in diesem Zustande; der nach außen gelagerte Magen konnte in dieser Situation seziert und bequem der Übergang in den Dünndarm freigelegt werden; die Schleimhaut des Magens war geschwollen und gerötet. In einem zweiten Falle war der Magen im Rachen sichtbar und konnte durch vorsichtigen Zug an dem in den Magen invaginierten Dünndarm vom Bauchraume aus „reponiert“ werden. Nach Injektion von Di-Brom-o-toluidin trat ein analoger Zustand auf: Am Tage nach der Injektion (Kehllymphsack) fanden sich im umgebenden Wasser Gewebsfetzen von rötlicher Farbe, und der Magen selbst im Rachen; am nächsten Tage hatte sich der Magen spontan reponiert und wurde am fünften Tage an der richtigen Stelle in der Bauchhöhle bei der Sektion des noch lebenden Tieres vorgefunden; das Duodenum war

zum Teil in den Pylorusteil des Magens noch invaginiert. Bei den zahlreichen sonstigen Derivaten des Anilins habe ich diese hochgradige Brechwirkung nicht beobachten können[1]).

Ich komme nunmehr zu den Beobachtungen, welche bei der untersuchten Körperklasse in ganz besonderem Maße mein Interesse in Anspruch nahmen.

Wenn ich solche Kaninchen, welche längere Zeit hindurch Dosen von 1 g Di-Brom-mono-(bzw. di-)methyl-o-toluidin in der oben angegebenen Weise ohne merkliche Schädigung vertragen hatten, mit der gleichen Menge des früher bereits benutzten Dimethyl-o-toluidins in der gleichen Weise behandelte, so blieb das Blut-Harnen in jedem Falle aus. Ich konnte diese den Tieren nunmehr eigene Resistenz direkt benutzen, um größere Mengen des gelassenen Harnes zur Verarbeitung auf die Stoffwechselprodukte zu gewinnen, was mir bisher wegen der starken Giftigkeit des Dimethyl-o-toluidins nicht möglich gewesen war. Zugleich habe ich festgestellt, daß diese Kaninchen, welche das Dimethyl-o-toluidin so leicht vertrugen, gegenüber der entsprechenden p-Verbindung durchaus nicht resistent waren, so daß sich die relative Giftigkeit beider isomerer Verbindungen geradezu umkehrte. Auch auf diesen Punkt komme ich in Teil II noch zurück.

Meine Versuche, welche darauf abzielten, das Wesen der beobachteten Resistenz zu erforschen, mußten natürlich auf Resultate anderer Autoren zurückgreifen. Seitdem Schmiedeberg[2]) zuerst die Giftwirkung des Toluylendiamins beobachtet hat, sind verschiedene Autoren der Frage näher getreten, welcher Mechanismus der hämolytischen Wirkung dieser Substanz zugrunde liege. Stadelmann[3]) stellte fest, daß Kaninchen nicht so regelmäßig die Blutwirkung zeigen wie Hunde. Neuerdings haben G. Joannovics und P. Pick[4]) in eingehenden Versuchen gezeigt, daß die Organe der vergifteten Tiere, namentlich die Leber, hämolytisch auf rote Blutkörperchen wirken; ebenso verhalten sich fettig degenerierte Lebern anderer Tiere. Die Autoren fanden bei der Verarbeitung stark hämolytisch wirkende Fettsäuren, betonen aber, daß bei der akuten Vergiftung noch ein anderer Be-

---

1) Wie mir Prof. Harnack mitteilt, ist das Hervortreten des ganzen Magens bereits früher gelegentlich beim Frosche beobachtet worden. Vgl. E. Harnack und K. Mayer: Archiv f. exper. Pharm. Bd. XII. S. 388. (1880).

2) Archiv f. exper. Pharm. Bd. 14. S. 231.

3) Stadelmann: Archiv f. exper. Pharm. Bd. 14 u. 23. — Der Ikterus etc. Stuttgart 1891.

4) Zeitschrift f. exper. Path. u. Therapie. Bd. VII. S. 185. (1909).

standteil in Betracht komme. Moravitz und Pratt[1]) fanden, daß im Verlaufe der subchronischen, durch Injektion von salzsaurem Phenylhydrazin hervorgerufenen Anämien am Kaninchen eine oft erhebliche Vermehrung der Resistenz der roten Blutkörperchen zu bemerken ist, wobei auch die Stromata der roten Blutkörperchen eine Veränderung erfahren: S. Itami und J. Pratt[2]). Ein gleiches Ergebnis hatten neuere Untersuchungen[3]) bei chronischer Ölsäurevergiftung. E. Abderhalden und W. Frei[4]) stellten Untersuchungen an Pferden mit perniziöser Anämie an und fanden daß bei ihnen stets größere Mengen von Saponinlösung notwendig waren, um im Gesamtblute Hämolyse zu erzeugen, als bei dem gleichzeitig verwendeten Blute normaler Tiere. Bei den gewaschenen roten Blutkörperchen waren keine charakteristischen Unterschiede gegenüber normalen roten Blutkörperchen aufweisbar. Ferner hemmte das Serum der erkrankten Tiere in allen Fällen bedeutend stärker als das normaler Pferde.

Dementsprechend hatte ich in meinem Falle zunächst zu entscheiden, ob die beobachtete Resistenz an die Blutkörperchen oder an das Serum gebunden ist. Ich entnahm einem normalen und einem gegen Dimethyl-o-toluidin resistenten Kaninchen Blut aus der Carotis, defibrinierte und wusch das Blut mittels Zentrifugierens wiederholt mit 0,9 proz. Kochsalzlösung. Die abgegossenen wasserhellen Flüssigkeiten, welche das einmalige Zentrifugieren ergab, benutzte ich zunächst, indem sie in ihrer etwaigen hemmenden Wirkung gegenüber einem zugesetzten „Hämolysin" zu prüfen waren; sie stellten ein mit 0,9 proz. Kochsalzlösung verdünntes — allerdings des Fibrins beraubtes — Serum dar. Der durch wiederholtes Zentrifugieren erhaltene Blutkörperchenbrei wurde in der bei hämolytischen Studien üblichen Weise mittels 0,9 proz. Kochsalzlösung auf das Volumen des ursprünglich erhaltenen defibrinierten Blutes gebracht. Zu den Versuchen dienten 5 proz. Aufschwemmungen in 0,9 proz. Kochsalzlösungen. Als Hämolysin benutzte ich Ölsäure, zu 0,1 Proz. als Natriumsalz in 0,9 proz. Kochsalzlösung. 0,5 ccm dieser Lösung zugesetzt 10 ccm der 5 proz. Blutkörperchen-Aufschwemmung vom normalen Tiere bewirkte eine deutliche Hämolyse, welche um so vollständiger war, je länger die Einwirkung bei Körpertemperatur statt hatte.

1) Münchner Medizin. Wochenschr. Nr. 35. (1908).

2) Biochemische Ztschr. Bd. 17. (1909).

3) Schmincke: Physic. med. Ges. zu Würzburg, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 32. (1910). — Schmincke u. Flury: Dies. Arch. Bd. 64 S. 126ff. (1910).

4) Archiv f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde. Bd. 36. (1910).

Fast ebenso stark war die hämolytische Wirkung der Ölsäure gegenüber den gewaschenen Blutkörperchen des gegen Dimethyl-o-toluidin resistenten Tieres. Ich habe dieses Verhalten in mehreren Versuchsreihen festgestellt, indem ich entweder die Menge des zugesetzten Hämolysins oder die Menge der in demselben Volumen suspendierten Blutkörperchen veränderte.

Ebensowenig waren Unterschiede in dem Verhalten der beiden Blutkörperchen-Arten gegenüber hypisotonischen Kochsalzlösungen zu beobachten; in beiden Fällen trat Hämolyse ein, wenn der Kochsalzgehalt in den einzelnen Proben nicht mehr 0,9 Proz., sondern 0,6 Proz. war. Ein gänzlich anderes Resultat hatten die Versuche mit dem Serum der Tiere. Ich konnte zunächst die vorliegenden Angaben bestätigen, wonach bereits dem normalen Serum die Eigenschaft zukommt, die Wirkung eines hämolytischen Agens zu vermindern; ganz erheblich stärker war indes die hemmende Wirkung des Serums im Falle des gegen Dimethyl-o-toluidin resistenten Tieres, indem hier selbst ein mehrfaches der einfach lösenden Dosis des ölsauren Natriums in seiner hämolytischen Wirkung gehemmt wurde. Hier hatte auch 1/2stündiges Erwärmen auf 56°, selbst Aufkochen des verdünnten Serums keinen Einfluß, auch wenn die Proben mit kleinen Mengen von frischem Serum „sensibilisiert" wurden. Es sei hier bemerkt, daß nach neueren Beobachtungen[1]) durch 1/2stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviertes Meerschweinchen-Serum die Eigenschaft hat, die hämolytische Wirkung von Ölsäure auf Ziegenblutkörperchen erheblich zu hemmen: Komplementbindung. Bei diesen Versuchen verfährt man so, daß man die Lösung des oleinsauren Natriums eine Stunde lang mit dem inaktivierten Meerschweinchenserum bei 37° digeriert, und dieser Mischung dann die gewaschenen Ziegenblutkörperchen zusetzt. Die hier gewählten Bedingungen sind demnach gänzlich andere als in meinen Versuchen. Immerhin gaben sie mir Veranlassung, zu untersuchen, ob die Hemmung der hämolytischen Wirkung auch auf Blutkörperchen einer anderen Tierspezies ich erstreckt. Ich benutzte defibriniertes Blut von Frauen, das mir aus der hiesigen Frauenklinik zu den Versuchen überlassen wurde; auch hier wurden die Blutkörperchen durch wiederholtes Zentrifugieren mit 0,9 proz. Kochsalzlösung möglichst von allen Bestandteilen des Serums befreit. Die hemmende Wirkung des Serums der von mir resistent gemachten Tiere offenbarte sich auch hier gegenüber der hämolytischen Wirkung der Ölsäure.

---

1) P. Heßberg: Biochem. Ztschr. Bd. 20 S. 356 (1909).

In einigen weiteren Versuchen habe ich mich als hämolytischen Agens des „Sapotoxins" bedient, da ich auch entscheiden wollte, ob ein gegen die Giftwirkung einer verhältnismäßig einfach zusammengesetzten Substanz resistenter Organismus auch gegen ein aus der Pflanzenwelt stammendes „Toxin" von offenbar komplizierter chemischer Zusammensetzung widerstandsfähig sei. Es ergab sich zunächst, daß mein Serum in der Tat auch die hämolytische Wirkung von Sapotoxin im Reagensglase hemmte. Hinsichtlich der toxischen Wirkungen innerlich dargereichter Saponine gehen die Angaben der Autoren auseinander; jedenfalls faßt man unter dem Namen „Saponine[1]) verschiedenartig zusammengesetzte und wohl auch verschieden stark wirkende Substanzen zusammen. Mir stand von E. Merck bezogenes Sapotoxin zur Verfügung.

Zu den Versuchen diente ein Kaninchen (2300 g), welches längere Zeit hindurch mit den Toluidin-Derivaten — wie früher geschildert — behandelt worden war; zur Kontrolle diente ein normales Tier (1700 g).

Am 28. II. 1910 erhalten beide innerlich Sapotoxin in wässeriger Lösung 0,5 pro Kilo, d. h. 1,15 bzw. 0,85 g.

Als nach zweitägiger Beobachtung bei keinem Tiere eine auffällige Wirkung eingetreten ist, wird subkutane Injektion versucht und zwar 0,05 g pro Kilo.

Am 2. III. 1910. Kaninchen (2300 g): 0,115 g in 6,8 ccm Wasser gelöst.

Kaninchen (1700): 0,085 g in 5,1 ccm Wasser gelöst.

Am 3. III. 1910. Das Kontrolltier frißt nicht mehr sein gewohntes Futter.

Am 4. III. 1910. Das Tier zeigt große Schwäche am Vormittag; Nachm. 2 Uhr geht es unter Krämpfen zugrunde. Bei der Sektion zeigen sich Magen und Dünndarmschleimhaut ohne wesentliche Veränderungen. Im Dickdarm, vereinzelt auch im Blinddarm, finden sich zahlreiche zirkumskripte Blutungen, schon von außen durch die Serosa zu erkennen; kein blutig gefärbter Harn in der Blase.

Das vorbehandelte Tier zeigt auch in den nächsten Tagen unverminderte Freßlust.

Ein weiterer Versuch bezweckte festzustellen, ob es gelingt, durch Injektion des Serums eines gegen die Toluidin-Derivate resistent gemachten Tieres ein anderes gegen die Giftwirkung des Dimethyl-o-toluidins bis zu einem gewissen Grade zu schützen.

---

1) D. Pachorukow: Über Sapotoxin, I. D. Dorpat 1887. Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 59 S. 305 (1908).

J. Brandl: Landw. Versuchsstation. 72. S. 326 (1910).

Ein entsprechend vorbehandeltes Kaninchen (2300 g) erhält zuletzt 1,5 g Dimethyl-o-toluidin, dreimal pro Woche. Am 21. I. 1910 wird dem Tier das gesamte Blut entnommen und — zum Zweck einiger weiteren Versuche — zum Gerinnen in eine Schale gebracht; sodann wird mittelst körperwarmer 0,9 proz. Kochsalzlösung das ganze Tier von der Halsvene aus durchgespült, bis aus der Ader nur noch wenig gefärbte Spülflüssigkeit fließt. Der erste Teil der Spülflüssigkeit (ca 100 ccm) wird defibriniert und zentrifugiert und das sich von den Blutkörperchen abtrennende klare verdünnte Serum mit der Hälfte des durch Gerinnen erhaltenen Serums versetzt. Diese etwa der Hälfte des Gesamt-Serums des Tieres entsprechende Flüssigkeit wird zur Übertragung auf ein anderes Kaninchen benutzt.

Am 22. I. 1910. Kaninchen (2100 g) Vorm. 9 Uhr: Subkutane Injektion von 50 ccm des erhaltenen Serums. Um 2 1/2 Uhr innerlich 1,5 g Dimethyl-o-toluidin, abends 6 1/2 die zweite Hälfte des Serums subkutan. Gleichzeitig erhält ein Kontrolltier (2600 g) nachm. 2 1/2 Uhr ebenfalls 1,5 g Dimethyl-o-toluidin.

24. I. 1910. 10 1/2 Uhr: Beide Tiere erhalten intern dieselbe Giftdosis. In den nun folgenden Stunden ist das nicht subkutan mit dem Serum behandelte Tier entschieden mehr affiziert als das andere. Plötzlich, um 1 Uhr 30 Min., verfällt es in heftige Zuckungen, stößt einen lauten Schrei aus und verendet. Bei der sofort vorgenommenen Sektion macht das Herz noch Kontraktionen; entnommenes Blut gerinnt und setzt ein blutiges Serum ab, aus dem mit 0,9 proz. Kochsalzlösung die Blutkörperchen sich nicht absetzen. Der Magen zeigt im Fundus zahlreiche Blutungen. Der der Harnblase entnommene Harn ist blutig gefärbt und enthält auch Met-Hämoglobin. — Nieren von dunkelbrauner Farbe.

Das mit Serum injizierte Tier ist zu dieser Zeit noch völlig munter, springt, wenn auch etwas schwankend, umher; in den Nachmittag-Stunden ist es weniger lebhaft, abends gegen 6 Uhr sitzt es zusammengekauert da. Abends 9 Uhr wird es tot gefunden, nachdem es um 8 Uhr noch gelebt hatte. Die bei der Sektion vorgefundenen Veränderungen sind im ganzen geringfügiger als im ersten Falle. Zunächst zeigt die Magenschleimhaut keine Blutungen, die Nieren sind weniger stark gefärbt; in der Harnblase ebenfalls blutiger Harn (mit Met.-Hämoglobin).

Das Vergiftungsbild ist im letzteren Falle ein entschieden protrahierteres, die pathologischen Veränderungen weniger intensive. Der Tod erfolgte erst ca. 9 Stunden nach der Vergiftung, während er im anderen Falle bereits nach 3 Stunden eintrat.

Von den möglichst blutfrei gemachten inneren Organen des behufs Serum-Gewinnung verbluteten Tieres wurden mittels 0,9 proz. Kochsalzlösung Auszüge gemacht; diese zeigten selbst keine hämolytische Wirkung gegenüber roten Blutkörperchen, verhinderten aber auch nicht die hämolytische Wirkung

von ölsaurem Natrium. Die Rückstände der mit Kochsalzlösung extrahierten Organe, Leber, Nieren, Milz, Magendarmwandung werden über Nacht mit Alkohol bei Zimmertemperatur extrahiert, der abfiltrierte Alkohol wird völlig verjagt und der Rückstand mit 0,9 proz. Kochsalzlösung aufgenommen. Den so erhaltenen Extrakten von Leber und vom Magen-Darmkanale kommen deutliche hämolytische Eigenschaften zu.

Mit Rücksicht auf diese Ergebnisse scheint es mir doch einigermaßen bedenklich, der Ansicht der oben erwähnten Autoren unbedingt beizupflichten, wenn sie auf Grund der von ihnen nachgewiesenen hämolytischen Wirkung von Extrakten gewisser Organe nach der Vergiftung mit Toluylendiamin hierin gleichsam das Prinzip der toxischen Wirkung sehen wollen. Wenn auch Toluylendiamin im Reagensglase keine hämolytische Wirkung direkt äußert, so ist es doch nicht ausgeschlossen, daß eine solche im lebenden Organismus, also unter ganz anderen Löslichkeitsverhältnissen erfolgen kann. Auch die oben erwähnten Reagensglasversuche deuten darauf hin, daß eine genügende Durchmischung der Blutaufschwemmung mit dem auf hämolytische Wirkung zu prüfenden Agens erforderlich ist, um die Wirkung in die Erscheinung treten zu lassen. Es steht nichts im Wege, sich vorzustellen, daß das eingegebene Toluylendiamin als solches resorbiert und im Blute als solches kreisend die bekannten Wirkungen auslöst, wobei natürlich nicht ausgeschlossen ist, daß am Molekül Veränderungen bestimmter Art nebenhergehen. Wir kennen manche Stoffe, die im Organismus in löslicher Form gefunden werden und auf Grund ihres Verhaltens außerhalb des Organismus als in Wasser unlöslich sich präsentieren. Ich glaube im folgenden Abschnitte dartun zu können, daß es wasser-unlösliche Substanzen gibt, welche in den Gewebsflüssigkeiten zur Lösung kommend, hier alsdann eine antihämolytische Wirkung entfalten.

Verschiedene bereits erwähnte Eigenschaften des oben erwähnten Serums der resistent gemachten Kaninchen wiesen darauf hin, daß das antihämolytische Agens eine Substanz ist, die gewissen Lipoiden und zwar von der Art des Cholesterins nahe stehen müsse. Vor allem die Hitzebeständigkeit, sodann die Tatsache, daß das Serum des resistenten Tieres auf Blutagar nicht deutlich die Hämolyse des Streptococcus hinderte[1]), legten jene Vermutung nahe. Bekanntlich

1) Ich verdanke dieses Ergebnis Herrn Dr. Blasius, der damals am Hygienischen Institut zu Halle Assistent war.

vermag Cholesterin verschiedene hämolytische Gifte, wie Saponin, Solanin, Tetanolysin, Cobralysin zu binden, dagegen nicht Staphylo- und Arachnolysin [1]). Gerade bei den Saponinen hat man direkt die Bindung mit Cholesterin nachweisen können, die allerdings zuweilen eine derart lose ist, daß schon Äther eine Zerlegung herbeiführt, beispielsweise beim Assamin [2]). Digitonincholesterid konnte indes A. Windaus [3]) durch Äther nicht zerlegen, wohl aber in der Hitze durch Xylol, welches nur Cholesterin, nicht aber Digitonin auflöst. Dem Cholesterin wird eine stark fördernde Wirkung auf die Phagocytose zugeschrieben [4]). Wenn eine Leukocythen-Emulsion mit Saptotoxin-Lösung zusammengebracht und 1/2 Stunde geschüttelt wurde, so war dann eine Hemmung der durch Tetanusgift erzeugten Hämolyse nachweisbar, dagegen keine antitetanische Wirkung [5]). Extrakte — weißer Blutkörperchen — auch nicht syphilitischer Individuen sind geeignet, die Wassermannsche Reaktion hervorzurufen [6]); ein stark leukocythenhaltiges Exsudat des Kniegelenks gab positive Wassermannsche Reaktion [7]).

Früher schon hat Kyes [8]) eine hemmende Wirkung vieler Seren auf die Hämolyse durch Kobragift-Lezithin beobachtet; nach weiteren Versuchen von Kyes und Sachs [9]) ist anzunehmen, daß der Cholestearingehalt des Serums hinsichtlich der hemmenden Wirkung eine Rolle spielt. Zu dem gleichen Resultate führten neuerdings Ergebnisse, die gelegentlich der Nachprüfung der von Much und Holzmann angegebenen Reaktion gewonnen wurden [10]). Auch die Versuche von F. Bauer [11]), welcher fast regelmäßig im Serum des Nabelschnurblutes Neugeborener stark hemmende Eigenschaften der Kobragifthämolyse gegenüber fand, sprechen für ein gelegentliches Überwiegen der nach Art des Cholesterins hemmenden Stoffe. Man hat für diese Stoffe den Namen

---

1) Kyes und Sachs: Berl. Klin. Wochenschr. 1903, Nr. 2–4.

2) I. Halberkann: Biochem. Zeitschr. Bd. 19 S. 334 (1909).

3) Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. 42. S. 238 (1910). — Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 65. S. 110 (1909).

4) L. E. Walbaum: Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie I. Teil, 7 S. 544 (1910).

5) St. Mancini: Biochemische Ztschr. Bd. 26. S. 140 (1910).

6) M. Pappenheim: Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde B. 36.

7) E. Jakobsthal: Münch. Med. Wochenschr. 1910 Nr. 19. S. 1036.

8) Berl. Klin. Wochenschr. 1902 Nr. 38, S. 886 u. 39. S. 918.

9) Ebenda 1904 Nr. 2–4.

10) C. Fraenkel, Kathe u. Bierotte: Münchn. med. Wochenschr. Nr. 29 (1909).

11) Zentralbl. f. Bacteriologie Bd. 44 (1909).

„Lipophiline“ in Vorschlag gebracht[1]). Es kommt ihnen die Rolle von Schutzstoffen gegenüber den im tierischen Stoffwechsel gebildeten oder durch Mikroorganismen erzeugten hämolytisch wirkenden Substanzen von Lipoid-Charakter zu[2]).

Neuere Versuche von H. Fühner[3]) zeigen, daß auch das Krötenhautsekret durch Behandlung mit Cholesterin entgiftet wird, so daß es seine spezifische Herzwirkung verliert und sogar nach dem Auswaschen des Herzens noch eine Widerstandsfähigkeit gegenüber der Giftwirkung des Krötenauszuges bestehen bleibt.

Man braucht übrigens keineswegs zu verlangen, daß Cholesterin, um im Organismus seine hemmende Wirkung auszuüben, in jedem Falle eine mehr oder weniger feste Verbindung mit dem Hämolysin eingehen müsse. Ich habe nicht nachweisen können, daß zwischen Cholesterin und den im Stoffwechsel entstehenden Toluidinen eine charakterisierbare chemische Bindung erfolgt; trotzdem gelingt es im Falle des Dimethyl-o-toluidins durch innerliche Darreichung von Cholesterin die Giftwirkung zu verhüten, wie sogleich zu besprechende Versuche ergaben.

Die ersten Versuche über Entgiftung der Saponine rühren von Ransom[4]) her, welcher schloß, daß „eine Art Affinität oder ein Löslichkeitsverhältnis“ zwischen dem Saponin und dem Cholesterin bestehe. Aber es fehlte bisher der exakte Nachweis für die Existenz eines Saponin-Cholesterids. Im Jahre 1909 gelang es zum ersten Male A. Windaus[5]), ein Digitonin-Cholesterid kristallinisch darzustellen; es vereinigen sich ein Mol. Digitonin und ein Mol. Cholesterin ohne Wasseraustritt zu einer Anlagerungsverbindung, einer „Molekularverbindung“. Sodann hat H. Fühner[6]) die wichtige Tatsache festgestellt, daß das Digitonin in der Komplexverbindung nicht mehr das energische hämolytische Vermögen besitzt, das dem freien Digitonin zukommt. Digitonin gibt seinerseits nach Windaus auch Verbindungen mit einigen Alkoholen; auch

1) Wassermann u. Leuchs: Hämolysine usw. J. A. Barth, Leipzig 1910 S. 80.

2) Noguchi: Zentralbl. f. Bakteriologie I. Abt. Bd. 33, Nr. 5. S. 353. — E. Salkowsky: Ges. der Charité-Ärzte. 1. II. 1906. — Friedemann: Archiv f. Hygienie 1909 Bd. 69.

3) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 65. S. 383 (1910).

4) Deutsche medizin. Wochenschr. 1901 S. 194.

5) loc. cit.

6) Berichte d. deutschen Chem. Ges. Bd. 42. S. 241 (1909).

andere Saponine, wie Solanin, Cyclamin[1]), Dioscin[2]), liefern mit Cholesterin feste Verbindungen.

Außer Alkoholen können nach L. E. Walbaum[3]) auch Aceton und Äthyläther die Hämolysin-Wirkung aufheben, ebenso Phenol, Resorcin, Phloroglucin, Paraffinsuspensionen.

Hinsichtlich der Wirkung des Cholesterins auf die Ölsäure-Hämolyse stimmen die Beobachtungen der einzelnen Autoren nicht in allen Punkten überein. Nach neuen Untersuchungon von H. Liefmann und M. Cohn[4]) ist die Hemmung der Ölsäure-Hämolyse durch Cholesterin wenig ausgesprochen und nur bei Anwendung großer Dosen Cholesterin deutlicher. Auch Erhitzen der Mischung von Ölsäure und Cholesterin auf 80° hatte keinen besseren Erfolg. Faust und Tallquist[5]) machen sogar die Angabe, daß der nach Hürthle[6]) synthetisch hergestellte Cholesterinölsäureester im Reagensglase in seiner hämolytischnn Wirkung der Ölsäure annähernd gleichkommt. C. Hürthle hatte diesen Ester ursprünglich in der Blutflüssigkeit aufgefunden und ihn daraus isoliert. Es war immerhin denkbar, daß das synthetisch hergestellte Präparat trotz des übereinstimmenden Schmelzpunktes von 42° sich von dem natürlich vorkommenden unterscheiden könnte.

Um in dieser Beziehung sicher zu sein, habe ich mir den Ester nach den Angaben von Hürthle selbst synthetisch dargestellt, indem ich Cholesterin mit der fünffachen Menge von Ölsäure bei 240° erhitzte. Wenn man nach beendeter Operation das Gemisch mit absol. Alkohol vermischt und in eiskaltes Wasser bringt, so erfolgt sofort eine Ausscheidung, welche abgesaugt und noch zweimal aus Alkohol umkristallisiert wird. Die schöne weiße Kristallmasse zeigte den Sp. 42°.

Eigens angestellte Versuche zeigten mir, daß dem so hergestellten Ester keine hämolytischen Wirkungen auf Blutkörperchen zukommen. Es ist an sich übrigens recht unwahrscheinlich, daß diesem im Organismus selbst entstehenden Kondensationsprodukte hämolytische Wirkungen innewohnen sollten; man müßte denn annehmen, daß im Organismus noch weitere dessen Wirkung hemmende Substanzen vorhanden sein könnten. Vielmehr scheint in dieser esterifizierenden Wirkung ein Hilfsmittel des Organismus zu liegen, um sich vor der Wirkung der

1) N. Tufanow: Über Cyclamin I.-D. Dorpat 1886.
2) S. Yagi: Arch. f. exp. Pharm. Bd. 64 (S. 141) (1910).
3) Ztschr. f. Immunitätsforschung I. 1910. S. 544.
4) Biochem. Ztschr. Bd. 26. S. 93 (1910).
5) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 57. S. 381 (1907).
6) Ztschr. f. physiol. Ch. Bd. 21. S. 331 (1896).

Ölsäure zu schützen. Später haben Faust und Schmincke[1]) nachgewiesen, daß bei hinreichender Zufuhr von Ölsäure per os ihre hämolytische Wirkung bei Hunden und Kaninchen ebenso zustande kommt wie bei den Versuchen im Reagensglase. Subkutane Injektion führte bei Kaninchen zu einer akut verlaufenden Anämie. Die Vorräte des Organismus an Cholesterin und ihm nahestehenden Verbindungen sind eben bei so reicher Zufuhr bald erschöpft. Von besonderem Interesse ist übrigens die Angabe von Faust und Tallquist, daß bei innerlicher Darreichung des Cholesterinölsäureesters vorzugsweise die — offenbar freigemachte — Ölsäure, weniger das Cholesterin resorbiert wird. Nach den Untersuchungen, welche hinsichtlich der Resorbierbarkeit innerlich gereichten Cholesterins angestellt worden sind, kann man wohl annehmen, daß die zur Resorption gelangenden Mengen nicht unerheblich sind. Nach Morgenroth[2]) kann der Cholesterin-Gehalt des Blutes um das 16fache erhöht werden, wenn man an Kaninchen täglich 4 g Cholesterin längere Zeit verabreicht. Diese Angaben sind neuerdings bestätigt[3]) worden, und es ist ferner angegeben worden, daß auch Phytosterin partiell resorbiert wird und ohne daß es als solches ins Blut übergehe, eine Zunahme des Gehaltes des Blutes an freiem Cholesterin bewirkte. Nach Hausmann[4]) wirken die Phytosterine auf Saponin in gleicher Weise entgiftend ein wie das tierische Cholesterin; A. Windaus[5]) stellte auch mit Phytosterin und Digitonin eine Additionsverbindung her. Durch Erhitzen mit Ölsäure erhielt ich ebenfalls eine in Alkohol schwerer lösliche Verbindung: Phytosterinölsäureester, welchem ebenfalls keine hämolytischen Wirkungen zukommen. Zur Entscheidung, ob innerliche Darreichung von Cholesterin das Kaninchen vor der schädlichen Wirkung des Dimethyl-o-toluidins schützt, habe ich folgenden Versuch ausgeführt:

Am 11. II. 1910. Kaninchen 2900 g: 3 g Cholesterin mit g. arab. in Emulsion.

Am 12. II. 1910, vorm. 10 Uhr: 2 g Cholesterin ebenso und unmittelbar darauf 1,5 g Dimethyl-o-toluidin.

---

1) Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. Suppl. Bd. S. 171 (1908).

2) Pribram: Biochem. Ztschr. Bd. I. S. 413 (1906). — Morgenroth u. Reicher: Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 38.

3) M. T. Fraser u. Gardner: Proc. Royal Soc. London, Ser. B. 82 (nach Chem. Cbl. 1900 II. S. 1149).

4) Beitr. z. chem. Physiol. u. Path., Bd. 6. S. 567 (1905).

5) loc. cit. S. 241.

Jeden zweiten Tag die gleiche Medikation.

Vom 23. II. ab: Jeden zweiten Tag lediglich 1,5 g Dimethyl-O-toluidin noch eine volle Woche. Im Harn kein Blutfarbstoff. Der analoge Versuch, welchen ich statt mit Cholesterin mit Phytosterin[1]) anstellte, fiel negativ aus; schon nach der zweiten Darreichung des Dimethyl-o-toluidins trat blutiger Harn auf und am folgenden Tage wurde das Tier tot aufgefunden; bei der Sektion fanden sich die bereits beschriebenen Veränderungen im Magendarmkanale.

Das Ergebnis dieser Versuche ist einmal geeignet, gewisse Bedenken zu beseitigen, welche sich mir bei der Deutung des Versuches mit Cholesterin aufdrängten, daß nämlich die an sich langsame Resorption des dargereichten Cholesterins einen verzögernden Einfluß auf die Resorption der toxischen Substanz haben könne, da ja dann der ganz andere Ausfall des Versuches mit Phytosterin, das sicher nicht besser resorbiert wird, unerklärlich wäre; das Ergebnis der oben erwähnten englischen Forscher scheint mir genügend, um den negativen Einfluß des Phytosterins zu erklären, da es eben erst eine partielle Umwandlung in Cholesterin erfährt und nicht als solches ins Blut übergeht. Übrigens habe ich in besonderen Versuchen noch festgestellt, daß bei fortgesetzter Darreichung von Cholesterin an Kaninchen die antihämolytische Kraft des Blutserums eine beträchtliche Zunahme erfährt, so daß die Hämolyse durch Ölsäure und Sapotoxin in stärkerem Grade gehemmt wird als durch normales Serum. Dies führt zu dem Schluß, daß der Organismus mittelst seines Serums imstande ist, Substanzen in Lösung zu bringen, welche uns als „unlöslich“ — in wässerigen Medien — erscheinen, und deren Zusammenbringen in einer mehr oder weniger gekünstelten Form mit dem zu untersuchenden Substrat ein gänzlich unvollkommener Ersatz bleibt. So kann man sich auch ungezwungen vorstellen, daß das oben erwähnte unlösliche Toluylendiamin im Blute in gelöster Form seine Wirkung voll entfalten kann.

Es sei übrigens hier erwähnt, daß die entgiftende Wirkung des Cholesterins nach den vorliegenden Untersuchungen[2]) in erster Linie an die Intaktheit der Hydroxylgruppe, und erst in zweiter Linie an das Bestehen der Doppelbindung im Molekül geknüpft ist. Wenn wir von der Esterform absehen, als welche die im Blute kreisenden Oleate und Palmitate anzusehen sind, so scheint das im

1) Ich verdanke das Präparat (aus Calabar-Bohne) der Firma E. Merck.

2) Hausmann l. c. — Abderhalden u. Le Count: Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 2, 199.

Organismus kreisende Cholesterin gerade wegen seiner Eigentümlichkeit, Molekularverbindungen mit anderen Stoffen einzugehen als ganz besonders berufen, ein Schutzmittel des lebenden Organismus zu bilden. Nach neueren Untersuchungen[1]) wirken ähnlich wie Cholesterin auch einige aus menschlichem Gehirn isolierte Lipoidsubstanzen. Durch weitere Untersuchungen von A. Windaus[2]) ist unlängst die Aufmerksamkeit auf die Ansammlung von Cholesterinestern (Oleat und Palmitat) in den verfetteten Nieren des Menschen gelenkt worden; diese Ester stellen wahrscheinlich die doppelbrechende Substanz der Amyloidnieren dar. Bei artheromatösen Aorten war der Gehalt an Cholesterin 0,74 Proz. gegen 0,03—0,1 Proz. in der Norm.

Diese Ergebnisse brachten mich auf den Gedanken, ob nicht, wenn man künstlich bei einem Tiere — natürlich in nicht zu eingreifender Weise — eine Verfettung der inneren Organe hervorruft und damit eine Steigerung der Cholesterinbildung anregt, das hämolytische Agens eine Abschwächung seiner Toxizität erfährt. Es war mir bei meinen Untersuchnngen in der Kamphergruppe[3]) aufgefallen, daß bei vielen ätherischen Ölen Verfettung der inneren Organe, vielfach auch Blutungen in den Schleimhäuten des Magendarmkanales auftreten, jedoch nur in einem Falle, nämlich beim Sabinol, und auch hier nur am Hunde sich Bluthamen einstellt. Man konnte sich wohl vorstellen, daß die Verfettung als solche keine hämolytische Wirkung der Substanzen in die Erscheinung treten lasse. Ich habe mich, um Verfettung herbeizuführen, des Pulegons bedient, dem nach den Untersuchungen von W. Lindemann[4]) eine besonders stark ausgesprochene Wirkung auf den Stoffwechsel zukommt, welche sich vor allem im Auftreten einer starken Verfettung, namentlich der Leber äußert.

2. VI. 1910: Kaninchen, 1950 g, erhält vorm. 9 Uhr innerlich 2½ ccm Pulegon mit Ol. olivarum aa. Vier Tage später, am 6. VI., erhält es 1,0 g Dimethyl-o-toluidin und so fortgesetzt jeden zweiten Tag bis zum 24. VI. Es trat niemals Blutfarbstoff im Harn auf. Ich deute dieses Ergebnis so, daß durch die Darreichung von Pulegon die Bildung antihämolytischer Stoffe zur Bindung der in abnormer Weise entstehenden Fettsäuren angeregt wurde und

1) W. Meyerstein: Arch. f. exp. Pharm. Bd. 60 u. 61 (1909).

2) Ztschr. f. physiol. Ch. Bd. 65 S. 110 (1909) u. Bd. 67 S. 174.

3) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 45 S. 110 (1901). Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 36 (1902).

4) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 42 S. 356 (1899).

daß diese Steigerung der normalen Funktion auch zur Entgiftung des zugeführten Toluidinderivates führte.

Die gewonnenen Ergebnisse scheinen mir in mancher Richtung beachtenswert; wie schon erwähnt, hat sich Cholesterin gegenüber einigen chemisch noch unbekannten Bakterien-Hämolysinen als unwirksam erwiesen. Neueste Untersuchungen [1]) aus dem Laboratorium von St. Faust führen zum ersten Male zu einem chemisch-charakterisierten bakteriellen Hämolysin, einer Oxydimethylthioleruca-säure aus Kulturen des Bact. putidum. Es wird bereits in dieser Arbeit auf die „interessante Frage nach der Möglichkeit einer Immunisierung gegen dieses Hämolysin von hinreichend bekannter Konstitution" hingewiesen. Eine Untersuchung auf dem von mir eingeschlagenen Wege erscheint mir auch in diesem Falle von Interesse.

Was die menschliche Pathologie anlangt, so haben einige Autoren geglaubt, auf das Vorkommen von Ölsäure [2]) in der Placenta zur Erklärung gewisser Erscheinungen der Eklampsie zurückgreifen zu sollen; doch haben Untersuchungen von O. Polano [3]) gezeigt, daß Ölsäure in der eklamptischen Placenta nicht nennenswert überwiegt. Immerhin könnte man annehmen, daß der eigentliche Schlüssel für das Verständnis dieser Abnormität in einer Verminderung der lipophilen Stoffe im mütterlichen Organismus zu suchen sei. Die schon erwähnten Untersuchungen von F. Bauer, der ausgesprochene Hemmung von Hämolyse durch das Nabelschnurblut Neugeborener fand, können so gedeutet werden, daß ein Zurücktreten der lösenden Lipoide und ein relatives Überwiegen der hemmenden Stoffe vorliegt. Man kann sich vorstellen, daß bei einem Darniederliegen der Fähigkeit des Organismus „Lipophiline" zu bilden, durch ein Zuströmen solcher Stoffe zum kindlichen Organismus eine solche Verarmung des mütterlichen Organismus an jenen Schutzstoffen eintreten kann, daß Erscheinungen ausgelöst werden, welche normalerweise nicht beobachtet werden und das Bild der hämolytischen Form der Eklampsie darstellen. Man braucht hierbei durchaus nicht gerade auf die Ölsäure zurückzugehen; es könnte sich vielmehr um hämolytische Stoffe anderer Art handeln, welche im mütterlichen Organismus nicht genügend unschädlich gemacht werden können. Der Placenta kommt unter anderen Funktionen nach den Untersuchungen von S. Noguchi [4]) die Fähigkeit zu, Sapotoxin zu entgiften, so daß man auch in ihr das Überwiegen „lipophiler" Stoffe voraussetzen kann. Ferner ist beobachtet worden, daß trächtige Tiere besonders stark auf Injektion des fötalen Serums reagieren [5]); für die uns interessierenden Fragen geben sie uns keinen Anhaltspunkt. — Praktisch ist bereits auf die Verwendbarkeit des Cholesterins in Fällen von

---

1) L. Burkhardt: Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 63 S. 107 (1910).
2) L. Mohr u. R. Freund: Berl. Klin. Wochenschr. 1908 Nr. 40.
3) Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. 65 (1909).
4) Biochem. Ztschr. Bd. 17 S. 21 (1909).
5) Biochem. Ztschr. Bd. 25 S. 130 (1910): Lockemann u. Thies.

Schwarzwasserfieber[1]) hingewiesen worden, wo auch hämolytische Prozesse im Spiele sind. Mir will es scheinen, daß man auch bei der Eklampsie der Schwangeren Cholesterin als Medikation versuchen sollte.

Auf den Zusammenhang zwischen Schutzkraft des Serums und seinem Cholesteringehalt ist bereits von mehreren Autoren[2]) hingewiesen worden und man hat Cholesterin bei perniziösen Anämien[3]) therapeutisch empfohlen. In der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern ist der Cholesteringehalt erhöht gefunden worden[4]); vielfach ist auch ein Schwund von Lezithin[5]) beobachtet worden. Diese Momente können den Ausfall der Wassermannschen Reaktion beeinflussen.

2. Physiologisch-chemischer Teil.

Wie ich eingangs erwähnt habe, waren es nicht bloß experimentell-pharmakologische Beobachtungen, sondern auch Ergebnisse hinsichtlich der Veränderungen im tierischen Organismus, welche mir bei meinen Versuchen mit Dimethyl-o-toluidin Veranlassung gaben, der Untersuchung der bromsubstituierten Derivate mich zuzuwenden.

Wenn man den nach Darreichung von Dimethyl-o-toluidin gelassenen Harn mit Schwefelsäure angesäuert destilliert, so beobachtet man das Übergehen eines schwach getrübten Destillates; wird der saure Destillationsrückstand nach dem Abkühlen filtriert und nunmehr alkalisch gemacht und von neuem destilliert, so geht ein etwas reichlicher getrübtes Destillat über. Beide Destillate wurden mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb in beiden Fällen ein öliger Rückstand, welcher auch beim Einengen mit überschüssiger Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure kein kristallinisches Produkt lieferte. Auch als ich später beim Verarbeiten des von den resistent gemachten Tieren gelassenen Harns größere Mengen erhielt, gelang es mir nicht, zu genügend reinen Umwandlungsprodukten zu kommen. So viel konnte ich jedoch feststellen, daß jene sauer eingeengten Destillate auf Zusatz von Natronlauge wiederum ölige Ausscheidungen lieferten, welche sich dadurch auszeichneten, daß sie mit salpetriger Säure und α-Naphtol hellrote Farbstoffe lieferten, ähnlich dem o-Toluidin selbst, demnach die Eigenschaft einer primären Base hatten. Es würde damit eine Entmethylierung an der Amidogruppe des Dimethyl-o-toluidins erwiesen

1) Grimm: Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 4 (1910). S. 175.

2) Port: Med. Ges. zu Göttingen; Deutsch. Med. Wochenschr. Nr. 31 S. 1472 (1910).

3) Reicher: Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 41—42.

4) G. Pighini: Ztschr. f. physiol. Ch. Bd. 61 (1909).

5) G. Peritz: Ztsch. f. exp. Path. u. Therapie, 1909. Bd. 5 S. 607. — H. Bab: Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 51 S. 250.

sein. Um in dieser Hinsicht zu völlig einwandfreien Ergebnissen zu kommen, lag mir daran, solche Derivate näher zu untersuchen, bei welchen noch weitere Veränderungen am Molekül möglichst unwahrscheinlich waren. Als solches konnte mir das eingangs (Formel „e") erwähnte Di-Brom-dimethyl-o-toluidin dienen, welches im Falle der Entmethylierung am Stickstoff das bereits bekannte und genügend charakterisierte Di-Brom-o-toluidin liefern konnte, welches eine feste, bei 50° schmelzende und mit Wasserdämpfen flüchtige Verbindung ist.

Allerdings konnte am Molekül des Di-Brom-dimethyl-o-toluidin noch insofern eine Veränderung erfolgen, als es im Organismus zu einer Oxydation der in ortho-Stellung zur Amidogruppe befindlichen Methylgruppe und dementsprechend zum Entstehen eines bromsubstituierten Aminoalkohols bzw. der entsprechenden Säure kommen konnte, wie nach Jaffe[1]) aus o-Nitro-toluol der o-Nitrobenzylalcohol entsteht; schließlich konnte gleichzeitig oder allein eine Oxydation in meta-Stellung zur Amidogruppe in Frage kommen, so daß ein Amidooxyalkohol bzw. ein Aminokresol resultieren würde.

Von diesen in Betracht kommenden Substanzen stand mir keine zur Verfügung; nur ein dem zu vermutenden Amidokresol analoges Phenol stand mir durch die Liebenswürdigkeit der Leitung der Badischen Anilin- und Sodafabrik zur Verfügung, nämlich das Dimethyl-meta-amidophenol. Bei Fütterungsversuchen fand ich, daß es eine Paarung mit Glucuronsäure im Organismus eingeht und durch Zersetzen des mit basischem Bleiacetat erhaltenen Bleiniederschlages wiedergewonnen werden kann.

Hat man den mit basischem Bleiacetat erhaltenen Niederschlag mit Schwefelsäure zerlegt, so zeigt die vom Bleisulfat abfiltrierte Lösung direkt keine Reduktion der Fehlingschen Lösung, wohl aber, wenn man vorher die schwefelsaure Lösung erhitzt hat. Übersättigt man die zersetzte schwefelsaure Lösung mit Soda und äthert aus, so geht das Phenol in den Äther; nach dem Abdestillieren des Äthers kristallisiert man den Rückstand aus einer Mischung von Benzol und Ligroin um: Dimethyl-m-amidophenol, Sp. 86°. Es hat die Eigenschaft, durch Kondensation mit Phtalsäureanhydrid direkt Rhodaminfarbstoffe zu bilden, ohne Anwendung eines Kondensationsmittels[2]). Wenn man zu einer heißen Toluollösung des Dimethyl-m-amidophenols eine ebenfalls heiße Lösung von Phtalsäureanhydrid in Toluol setzt, so erfolgt kein Niederschlag; setzt man

1) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 49 (1878).

2) Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 21. III. S. 682. D. R. P. 44002 (1888).

jedoch zur Toluollösung des primären Amins (m-Amidophenol) eine Phtalsäureanhydridlösung, so tritt das Phtalsäureanhydrid in Reaktion mit der primären Amidogruppe und es entsteht m-Oxy-phtalanilsäure:

$$COOH \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot OH,$$

welche sich ausscheidet und durch Umkristallisieren aus Alkohol rein erhalten werden kann[1]). Aus dem basischen Bleiniederschlage des Harnes gelang mir die Isolierung dieser Verbindung nicht; hingegen habe ich sie aus den Anteilen des Harns gewinnen können, welche der zweiten Bleifällung entgehen. Diese Anteile wurden vereint mit heißer Sodalösung übersättigt, vom Niederschlage abfiltriert und das alkalische Filtrat mit Äther geschüttelt, der Äther verdampft und der Rückstand in heißem Toluol gelöst mit Phtalsäureanhydrid in Toluol versetzt, worauf eine Ausscheidung erfolgte. Nach ihrem chemischen Verhalten handelt es sich um m-Oxyphtalanilsäure (Sp. 227—229°); wurde sie in konz. Schwefelsäure gelöst und mit Dimethyl-m-amidophenol erhitzt, so zeigte sich keine Veränderung. Wohl aber wurde Rhodaminbildung erzielt, wenn der Rückstand der Toluollösung in konz. Schwefelsäure gelöst und dann mit Phtalsäureanhydrid erhitzt wurde. Letzterer Reaktion hat sich bereits früher E. Meyer[2]) zum Nachweis des durch Reduktion von m-Nitrophenol im Organismus entstehenden m-Amidophenols bedient. Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß im zweiten Bleiniederschlage das unveränderte Dimethyl-m-amidophenol wiederzufinden ist und zwar gepaart mit Glucuronsäure am Hydroxyl, daß aber ein Teil eine Entmethylierung erfährt, so daß m-Amidophenol entsteht, welches nicht in den zweiten Bleiniederschlag übergeht.

Ferner ergab sich dabei, daß weder m-Amidophenol noch sein Alkylderivat aus saurer oder alkalischer Flüssigkeit beim Destillieren übergeht, so daß dieses Verhalten an sich schon gegen eine in m-Stellung erfolgende Hydroxylierung bei solchen Derivaten des o-Toluidins spricht, bei denen nur noch die Metastellungen frei sind.

Wenn ich den nach Darreichung von mono- oder di-Methyl-di-Brom-o-toluidin, von denen ich das erstere als Br-H.-Salz in Emulsion mit Gummi arab., letzteres verdünnt mit ol. olivarum bei Kaninchen eingab, gelassenen Harn mit verdünnter Schwefelsäure destillierte, so ging ein Destillat über, welches alsbald im vorgelegten Kolben kristallinisch wurde. Wenn der Harn größere Mengen enthielt, so schied

---

1) Ebenda Bd. 32. II. S. 2119: R. Meyer u. W. Sundmacher.

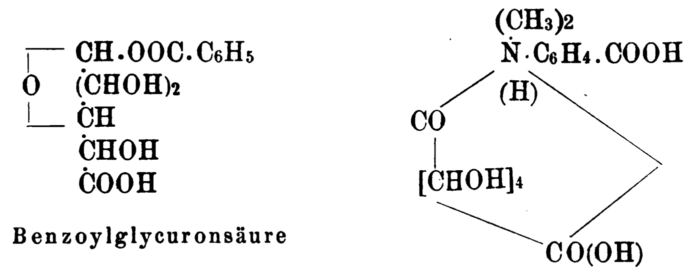
2) Ztschr. f. physiol. Ch. Bd. 46 S. 508 (1905).

sich ein größerer Anteil bereits im Kühlrohr als feste Masse ab. Durch Ausspülen mit Alkohol und vorsichtigen Zusatz von Wasser konnte auch dieser Teil zur Ausscheidung als feine Kristallnadeln gebracht werden; diese wurden abfiltriert. Beim Zusatz von Alkali zur Mutterlauge erfolgte eine weitere Ausscheidung von Kristallen. Sie erwiesen sich nach dem Umkristallisieren aus Alkohol als ein und dieselbe Substanz, nämlich das bei 50° schmelzende Dibrom-o-toluidin. Herr Prof. K. Fries in Marburg hatte die Liebenswürdigkeit, dies durch Vergleich mit einem von ihm auf chemischem Wege hergestellten Präparate sicher zu stellen. Es ist demnach im Organismus eine vollständige Entmethylierung an der Amidogruppe erfolgt, ohne daß gleichzeitig eine weitere Veränderung am Molekül statt hatte. Ein kleiner Teil der überdestillierten Verbindung blieb übrigens in der schwach alkalisch reagierenden Mutterlauge gelöst und konnte ihr durch Ausäthern entzogen werden. Im Destillationsrückstande des Harnes gelang es mir nicht, weitere Umsetzungsprodukte der ursprünglichen Substanz aufzufinden. Eine Entmethylierung an der Amidogruppe ist im Organismus wiederholt zur Beobachtung gekommen, so beim Pyramidon und beim p-Dimethylamidobenzaldehyd und der p-Dimethylamidobenzoesäure.

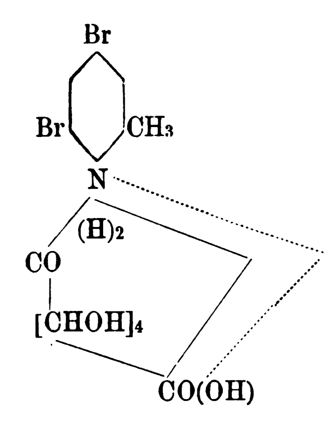
Ein Teil des Dibrom-o-toluidin verläßt übrigens den Organismus in freiem Zustande; wenn ich frisch gelassenen Harn natronalkalisch machte, den sich absetzenden Niederschlag wiederholt mit Wasser wusch, schließlich filtrierte, so konnte durch Extraktion mit Alkohol ein nicht geringer Anteil gewonnen werden. Ein größerer Teil geht eine Paarung mit Glycuronsäure ein; wenn man den Harn erst mit neutralem Bleiacetat fällt, so findet man in dieser Fällung einen Teil der freien Substanz, des Dibrom-o-toluidins. Fällt man sodann das Filtrat mit basischem Bleiacetat, so entsteht ein voluminöser, sich gut absetzender Niederschlag, welcher eine direkt Fehlingsche Lösung reduzierende Verbindung enthält. Zerlegt man das Bleisalz mit verdünnter Schwefelsäure und destilliert, so geht die nämliche Verbindung über wie bei direkter Destillation des unbehandelten Harns. Wegen der leichten Löslichkeit der freien gepaarten Glycuronsäure sowohl wie ihres Kalisalzes getang mir ihre Isolierung bisher nicht; ihr Entstehen hat ein besonderes Interesse darum, weil der Paarling weder eine Hydroxylgruppe, — wie in den meisten Fällen — noch eine Carboxylgruppe enthält, wie im Falle der von Jaffe[1]) isolierten p-Dimethylamidobenzoeglucuronsäure und

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 43. S. 374 ff. (1905).

der Benzoylglycuronsäure von Magnus-Levy[1]). Im vorliegenden Falle kann es sich nur um eine Anlagerung der Glucuronsäure an die Amidogruppe des Paarlings handeln, eine Möglichkeit, auf welche ich bereits früher[2]) hingewiesen habe. Letztere beiden Verbindungen unterscheiden sich wesentlich in ihrem optischen Verhalten voneinander; während Dimethylaminobenzoesäureglycuronsäure in mineralsaurer Lösung deutlich links dreht, zeigt Benzoylglycuronsäure auch in saurer Lösung starke Rechtsdrehung. Es könnte dies durch ihre verschiedenartige Konstitution bedingt sein.



Dimethylamidobenzoeglycuronsäure



Dibrom-o-toluidin-glycuronsäure

Ich habe bereits erwähnt, daß die nach Darreichung von Dibrom-o-toluidin im Harn auftretende Glycuronsäure direkt Fehlingsche Lösung beim Erwärmen reduziert; kocht man ihre essigsaure Lösung einige Stunden am Rückflußkühler, so erfolgt eine partielle Spaltung,

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 6. S. 502. (1907).

2) Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 7. S. 438. (1905).

wie daraus hervorgeht, daß auf Zusatz von Alkali nunmehr Dibrom-o-toluidin sich ausscheidet.

Wenn ich oben erwähnt habe, daß man einen Teil des dargereichten Dibrom-o-toluidins unverändert aus dem Harn isolieren kann, so spricht durchaus nichts dagegen, daß dieser Anteil in den Geweben in Form einer Anlagerungsverbindung an cholesterinartige Substanzen kreist, welche aber bei oder nach dem Austritt aus den Nieren zerfällt. Eines weiteren Anteiles würde sich der Organismus durch Anlagerung an Glycuronsäure entledigen.

Auch bei der Verarbeitung des nach Eingabe von p-Brom-dimethyl-o-toluidins (cf. eingangs Formel) gelassenen Harnes bin ich so verfahren, daß ich den Harn direkt nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure sauer destillierte. Es ging ein stark getrübtes Destillat über, aus welchem sich direkt nur ölige Massen ausschieden. Das alkalisch gemachte Destillat wurde mit Äther geschüttelt, der Äther verjagt; auch jetzt schied sich keine feste Substanz aus. Als ich aber zur Lösung des Rückstandes in verdünntem Alkohol Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure setzte, erfolgte sofort eine Kristallausscheidung, welche auf Zusatz von destilliertem Wasser sich wieder löste. Wegen der schwereren Löslichkeit habe ich mich des bromwasserstoffsauren Salzes bedient, um über dieses die Base möglichst rein darzustellen. Bei vorsichtigem Einengen der mit BrH. im Überschuß versetzten Lösung auf dem Wasserbade schieden sich gelb- bis orangefarbige Kristalle an der Wandung ab; das Einengen wurde unterbrochen; nach völligem Abkühlen hatten sich größere Mengen in Drusenform abgeschieden; beim weiteren Einengen der abgegossenen Mutterlauge erfolgte noch weitere Kristallbildung. Das nochmals aus heißem destilliertem Wasser umkristallisierte Salz bestand nach dem Trocknen aus kleinen schwach gelblichen Kristallen. Setzt man zu der wässerigen Lösung der so gereinigten Substanz Alkali im Überschuß, so erfolgt die Ausscheidung der freien Base in fester Form, Sp. 58°. Auch hier hat Herr Prof. K. Fries die Liebenswürdigkeit gehabt, die Identität mit Mono-brom-o-toluidin, welches auf chemischem Wege dargestellt war, festzustellen. Außer dem Bromhydrat gewann ich auch das chlorwasserstoffsaure, salpetersaure und schwefelsaure Salz der Base, welche sämtlich in ihrem Aussehen den bekannten Salzen des Mono-Brom-o-toluidins entsprachen.

Mono-Brom-o-toluidin hat wohl die Eigenschaft, aus alkalischer Flüssigkeit, nicht jedoch aus saurer mit Wasserdämpfen überzugehen; daher war es mir anfangs nicht verständlich, daß bei der Destillation des Harnes, die ja mit Säure erfolgte, überhaupt die Base überging.

Es konnten ja irgendwelche Harnbestandteile sein, die beim Destillieren die Base mitrissen; indes überzeugte ich mich, daß die isolierte Base aus saurem Harne nicht destilliert werden kann. Es sind dies vielmehr leicht flüchtige Stoffe, welche sich im Organismus nebenbei aus dem eingeführten Mono-Brom-dimethyl-o-toluidin bilden und das im Organismus entstandene Mono-Brom-o-toluidin mitreißen. Wenn man nämlich das aus dem Harn der mit dem Dialkyl-Derivate behandelten Tiere erhaltene saure Destillat mit Alkali versetzt einige Tage stehen läßt, so scheidet sich — also ein noch einfacheres Verfahren zur Darstellung — die Base in fester Form ab; schüttelt man die alkalische Lösung mit Äther, um etwa noch gelöstes Mono-Brom-o-toluidin zu gewinnen, so geht ein öliger Körper in Lösung, der nicht in ein festes Bromhydrat überzuführen war, sich auch nicht diazotieren ließ, aber auf Zusatz von Platinchloridlösung zur salzsauren alkoholischen Lösung ein Platinat gab. Es handelt sich dabei möglicherweise um einen Dimethylamino(oxy)alkohol, entstanden durch Oxydation der in o-Stellung befindlichen Methylgruppe. Bei den kleinen Mengen des entstehenden Nebenproduktes aus dem tierischen Stoffwechsel habe ich das Produkt nicht weiter verfolgt.

Das Mono-Brom-o-toluidin kann man übrigens auch gewinnen, wenn man den mit Natronlauge versetzten Harn sich absetzen läßt und die vom Niederschlage abgegossene alkalische Flüssigkeit direkt destilliert. Der durch Versetzen mit Natronlauge erhaltene Niederschlag enthält übrigens auch einen Teil freien Mono-Brom-o-toluidins.

Das in p-Stellung zur Amidogruppe mit Brom substituierte Derivat des Dimethylanilins habe ich bereits früher[1]) untersucht und festgestellt, daß es eine Oxydation in ortho-Stellung zur Amidogruppe im Organismus erfährt. Wenn man das durch Destillation aus alkalischer Lösung erhaltene Destillat mit verdünnter Schwefelsäure versetzt einengt, so wird durch zugesetztes Alkali die Base gefällt; nachdem man mit destilliertem Wasser den Niederschlag wiederholt gewaschen hat, kann man die Base abfiltrieren und im Vakuum über Natronkalk trocknen. Beim Stehen an der Luft nimmt sie leicht Wasser auf und beginnt zu zerfließen. Es gelang mir nicht, weniger hygroskopische Salze herzustellen. Nach ihrem Verhalten zu salpetriger Säure und zu Benzolsulfochlorid möchte ich sie als sekundäres p-Brom-o-Methylamidophenol ansprechen. Mit Eisenchlorid gibt ihre alkoholische Lösung eine intensiv blauviolette Färbung.

1) l. c.

In den nicht mit Alkali fällbaren Anteilen des Destillates von Harn scheint überwiegend Di-methyl-p-brom-amidophenol neben primärem vorhanden zu sein. Also auch im Falle des p-Brom-dimethylanilins tritt eine partielle Entmethylierung ein.

Auch nach Darreichung von Tribromanilin

NH2
Br Br
Br

habe ich eine in den basischen Bleiniederschlag des gelassenen Harns übergehende gepaarte Glycuronsäure nachweisen können. Wenn man den mittelst Schwefelsäure zersetzten Bleiniederschlag abfiltriert hat, so scheidet sich beim Versetzen des sauren Filtrates mit Natronlauge unter starker Erwärmung reichlich Tribromanilin aus. Wegen seiner Schwerlöslichkeit in Schwefelsäure konnte es sich dabei nicht bloß um ursprünglich frei darin enthaltenes Tribromanilin handeln. Vermeidet man nämlich die Erwärmung der Flüssigkeit, indem man unter Kühlung mit Na.karbonat alkalisiert und zum Schluß etwas Natronlauge zusetzt, so ist die Ausscheidung von Tribromanilin erheblich geringer. Die abfiltrierte Lösung reduziert direkt beim Kochen Fehlingsche Lösung; destilliert man sie, so scheidet sich in der Vorlage das abgespaltene Tribromanilin kristallinisch ab. Ein Teil des eingegebenen Tribromanilins ist im Harn durch Ausfällung mit Soda direkt nachweisbar. Sein Verhalten im Organismus entspricht demnach dem des Di-Brom-o-toluidins, von dem es sich nur durch Ersatz von CH_3 durch Brom unterscheidet. Es ist übrigens nicht ganz indifferent; ein Kaninchen ging nach einmaliger Eingabe von 3,5 g ein; bei der Sektion fanden sich zahlreiche Blutungen in der Magenschleimhaut[1]. Dosen von 2 g jeden zweiten Tag gereicht wurden längere Zeit hindurch von mittelgroßen Kaninchen vertragen; es stellte sich dann ganz wie nach längerer Darreichung von Dibrom-o-toluidin eine gewisse Resistenz gegen die hämolytische Wirkung von Dimethyl-o-toluidin bei den Tieren ein.

Es ist natürlich nicht ohne weiteres zulässig, aus dem Verhalten der bromsubstituierten alkylierten o-Toluidine bestimmte Schlüsse zu ziehen hinsichtlich des eingangs besprochenen Dimethyl-o-toluidins

1) Unter dem Namen „Bromamid“ ist sein BrH-Salz als Antineuralgikum angewandt worden.

selbst. Vielmehr ließ sich feststellen, daß neben den Prozessen, welche zu einer Entmethylierung an der Amidogruppe führen, auch Oxydationsprozesse in p-Stellung zur Amidogruppe und bezüglich der o-ständigen Methylgruppe einhergehen.

Hinsichtlich des Dimethyl-p-toluidins habe ich bereits früher[1]) festgestellt, daß im Organismus eine Oxydation der p-ständigen Methylgruppe stattfindet, so daß p-Dimethylamidobenzoesäure entsteht; nebenher geht aber auch eine Oxydation in o-Stellung zur Amidogruppe: o-Amidophenol.

Diese Veränderungen am Molekül des Dimethyl-p-toluidins dürften die eigentliche Ursache dafür sein, daß die — im Reagensglase deutliche — hämolytische Wirkung im lebenden Organismus in den Hintergrund tritt. Nicht dagegen wird durch jene Prozesse die andere mehr chronische Wirkung des Giftes verhindert; die fettige Degeneration der Organe tritt in gleichem Maße wie bei der o-Verbindung ein, ebenso die Blutungen und Entzündungsprozesse an den Schleimhäuten des Magendarmkanals. Anscheinend infolge der nicht erfolgenden Entmethylierung an der Amidogruppe im Falle der p-Verbindung kommt es im Organismus nicht zur genügenden Bildung jener „lipophilen“ Stoffe, welche im Falle der o-Verbindung der schädigenden Blutwirkung bei geeigneter Vorbehandlung vorbeugen. Daher im Falle der p-Verbindung die unverändert schädlichen Allgemeinwirkungen trotz Gegenwart der künstlich erzeugten „lipophilen“ Stoffe, so daß die gegen das o-substituierte Derivat resistenten Tiere unter der Wirkung des p-substituierten Derivates ebenso erliegen, wie nicht vorbehandelte.

Den Vorgang der Entalkylierung des Dibrom-dimethyl-, bzw. Äthyl-o-toluidins habe ich am Warmblüter bei allen untersuchten Tierspezies: Kaninchen, Hund, Meerschweinchen, Vogel in gleicher Weise auch bei subkutaner Darreichung beobachten können. Durch vorherige Behandlung mit subkutanen Injektionen des Dimethyl-Dibrom-Derivates wird am Kaninchen ebenfalls eine Resistenz gegen subkutan[2]) dargereichtes Dimethyl-o-toluidin erreicht. Nur bei einem Hahn, welcher eine Woche

1) Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. IX. S. 470. (1907).

2) Bei der nach der Tötung des Tieres vorgenommenen Sektion fanden sich keine auffälligen Veränderungen; auch die Leber zeigte nicht die gelbweiße Farbe, wie ich sie nach innerlicher Darreichung von Toluidinen wiederholt fand. Die mikroskopische Untersuchung solcher Lebern durch Prof. Oppel ergab Verfettung ähnlicher Art, wie solche durch Ammoniak erzeugt werden können. (Harnack).

hindurch auf subkutanem Wege vorbehandelt war, trat einige Stunden nach der zweiten Injektion von Dimethyl-o-toluidin der Tod ein. Im Darm fanden sich zahlreiche Blutaustritte. Das abweichende Verhalten in diesem Falle harrt noch der Aufklärung.

Beim Frosche habe ich nicht mit Sicherheit den Vorgang der Entalkylierung nachweisen können; jedenfalls fehlt hier die Ausscheidung von gepaarten Glycuronsäuren, wie ich besonders festgestellt habe.

Unter den zahlreichen Derivaten des Anilins, welche ich in ihrem Verhalten beim Kaltblüter untersucht habe, fand sich nur in einem Falle, nämlich nach Einverleibung von Toluylendiamin im Harn eine reduzierende Substanz.

Im Organismus der Warmblüter lagert sich demnach an das entstandene o-Toluidin einerseits Glucuronsäure an, andererseits eine dem Cholesterin analoge Verbindung.

Auf chemischem Wege sind bisher nur aus p-Dihydroxyl-Derivaten (Hydrochinon[1]), Homogentisinsäure[2]) und aromatischen Aminen Additionsverbindungen dargestellt worden, wie Hydrochinondianilin, das leicht zu Chinondianilid $C_6H_2O_2 (NHC_6H_5)_2$ sich oxydiert.

Aus Homogentisinsäure und Anilin: $C_6H_3.CH_2.COOH.O_2.(C_6H_5.NH)_2$ Benzochinonessigsäuredianilid.

Auch mit den drei isomeren Toluidinen gelang es C. Th. Mörner analoge Verbindungen darzustellen.

1) A. Hebebrand: Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. XV S. 1973.

2) C. Th. Mörner: Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 69 S. 355 (1910).

VI.

(Aus dem Universitäts-Laboratorium für medizinische Chemie und experim. Pharmakologie zu Königsberg i. Pr. Direktor: Prof. M. Jaffe.)

Die Verteilung des Broms im Organismus nach Darreichung anorganischer und organischer Brompräparate.

Von

Alexander Ellinger und **Yashiro Kotake** (Osaka, Japan).

Die Brompräparate haben in der Praxis der Nervenärzte als Beruhigungsmittel bei nervöser Übererregbarkeit ein ausgedehntes Anwendungsgebiet, und in der Epilepsiebehandlung werden sie als das wirksamste Mittel zur Bekämpfung der Krampfanfälle geschätzt. Die zahlreichen Tierversuche (Lit. s. bei Kroß [1]), die mit den Bromalkalien angestellt worden sind, haben für die Erklärung der Wirkung von therapeutisch verwandten Gaben sehr wenig Positives geleistet. Für große Dosen haben sie uns gelehrt, daß man damit am Hunde die Erregbarkeit der motorischen Großhirnrindenzonen für elektrische Reize herabsetzen und die nach Einspritzung von Cinchonidin auftretenden Krämpfe unterdrücken kann (Albertoni) [2]. Auch bei der chronischen Bromvergiftung des Menschen wird am schwersten das Zentralnervensystem betroffen. Wir müssen also in diesem Organsystem den hauptsächlichen Angriffspunkt der Bromide sehen.

Die physiologische Wirkung auf die nervösen Zentralorgane findet aber keine chemische Begründung in einer Speicherung des Broms. Vielmehr ergeben die dahingehenden Versuche von Nencki und Schumow-Simanowski [3], von Kunkels Schülern Büchner [4])

---

1) G. Kroß. Dieses Archiv. Bd. 6. S. 1. 1876 und Inaug.-Diss. Kiel 1875.

2) P. Albertoni. Dieses Archiv. Bd. 15. S. 248. 1882.

3) M. Nencki und C. Schumow-Simanowski. Dieses Archiv. **34**. 313. 1893.

4) O. Büchner, Über die Retention von Bromsalzen im tier. Organismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1898.

und Fell[1]), von Hoppe[2]) und neuerdings von H. v. Wyß[3]) übereinstimmend, daß die Bromide im Blut und in den Organen und in Sekreten wie dem Magensaft an Stelle der Chloride treten, daß in den chlorreichsten Organen sich auch am meisten Brom findet. So übertrifft das Blut und namentlich das Blutserum weitaus die Organe im Bromgehalt.

Bei anhaltender Bromzufuhr kann der Ersatz der Chloride durch die Bromide sehr weit gehen, namentlich wenn chlorarme Kost verabreicht wird. Nach den Angaben v. Wyß' müssen etwa 40 Proz. der Chloride — nach Molen berechnet — durch Bromide ersetzt sein, damit beim Tiere die Erscheinungen der Bromvergiftung deutlich werden, und Hoppe fand im Magensaft von Epileptikern etwa 1/3 der Chloride durch Bromide substituiert zu der Zeit, als die therapeutische Wirkung des Broms sich geltend machte.

Nach den bisherigen Erfahrungen dürfte also die Wirkung der Bromide vorwiegend an der Funktion des Gehirns zum Ausdruck kommen nicht deshalb, weil im Gehirn relativ am meisten Brom vorhanden ist, sondern weil die Gehirnzellen für die im Gesamtorganismus eingetretene Veränderung der chemischen Zusammensetzung am empfindlichsten sind.

Die Veränderung besteht in einer Anhäufung von Bromionen und in einer Verminderung von Chlorionen im Blut, allen andern Körperflüssigkeiten und Organen. Die eine ist untrennbar mit der andern verknüpft, und aus diesem Grunde ist es für die Heilerfolge wie für die Giftwirkung der Bromsalze schwer zu beurteilen, ob das Plus an Brom oder das Minus an Chlor das Entscheidende ist. Aber wie wir[4]) an anderer Stelle ausgeführt haben, ist ein Beweis dafür, daß die Bromwirkung auf dem Chlormangel beruht, keineswegs erbracht. Denn die durch v. Wyß bestrittene Verdrängung der Bromide aus dem Organismus durch Chloride existiert, wie unsere in der zitierten Arbeit beschriebenen Kaninchenversuche beweisen, und wie eine Reihe der im folgenden anzuführenden Versuche an Hunden zeigen. Ferner haben die Versuche, durch Chlorentziehung allein bei Tieren die Erscheinungen des Bromismus (Grünwald) hervorzurufen, bei Menschen die epileptischen Krämpfe zu vermindern (v. d. Velden), noch

1) J. Fell, Schicksal der Bromsalze im tier. Organismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1899.

2) J. Hoppe, Neurol. Zentralbl. 1906. Nr. 21.

3) H. v. Wyß. Dieses Archiv 45. 266, 1906 u. 49. 186. 1908.

4) A. Ellinger und Y. Kotake. Medic. Klinik 1910. Nr. 38. (Dort Lit. über die Frage der Substituierung des Chlors durch Brom).

nicht zu einem eindeutigen Resultate geführt. Endlich sind die praktischen Erfahrungen von Landenheimer, daß gewisse Formen des Bromismus sich schon durch Einleitung einer kräftigen Diurese heilen lassen, nicht mit der Erklärung des Bromismus durch Chlorverarmung zu vereinigen.

Im Gegensatz zu den Bromiden haben die organischen Bromverbindungen bisher mit Ausnahme des Bromurals (v. d. Eeckhout)[1]) das mehr als eigentliches Narcoticum der Alkoholreihe aufzufassen ist, kaum eine experimentelle Bearbeitung erfahren.

A priori kann man von organischen Brompräparaten, deren organischer Komponente nicht eine besondere physiologische Wirkung zukommt, nach zwei Richtungen hin Erfolge in der Therapie erwarten. Sie können entweder durch Abspaltung des Broms genau denselben Heileffekt erzielen wie die Bromide, dabei aber unangenehme Nebenwirkungen namentlich auf die Geschmacksnerven und den Verdauungstraktus vermeiden. Von solchen Präparaten muß man einen hohen Bromgehalt und leichte Abspaltbarkeit des Broms verlangen, damit die hohen Bromionen- bzw. die niedrigen Chlorionen-Werte im Organismus erreicht werden, welche, wie erwähnt, die Vorbedingung der Wirkung der Bromide sind.

Ein Präparat, das diesen Anforderungen entspricht, haben auch v. Wyß und Ulrich[2]) aus den Bedürfnissen der Praxis heraus als wünschenswert erklärt.

Eine andere Möglichkeit wäre die, daß ein organisches Brompräparat infolge seiner Verteilungsnormen sich vorzugsweise im Zentralnervensystem anhäuft und dort entweder als Ganzes oder durch abgespaltenes Brom eine lokalisierte Wirkung ausübt. Einen derartigen Effekt wird freilich nur der erwarten, der den Brompräparaten noch eine andere als die chlorentziehende Wirkung zuspricht.

Nach den Erfahrungen, die man über den Zusammenhang zwischen Lipoidlöslichkeit und Wirkung auf das Zentralnervensystem bei den Narcotica der Alkoholgruppe gemacht hat, lag es nahe zu den Untersuchungen über die Bromverteilung lipoidlösliche Brompräparate zu verwenden.

Bisher liegen unseres Wissens systematische Untersuchungen über Bromverteilung nach Verabreichung organischer Brompräparate nicht vor. Nur einige Zahlen finden sich in den an Ergebnissen reichen

1) v. d. Eeckhout, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 57. 333. 1907.
2) H. v. Wyß und A. Ulrich, Archiv f. Psych. u. Nerv. **46.** 197. (1909).

Untersuchungen von Coronedi und Marchetti[1]) und in der Dissertation von Heimansohn[2]) über Bromfette und einige ganz kurze Angaben über das Verhalten des Sabromins in einem Vortrag von Wesenberg[3]). Ferner haben zwei Schülerinnen Bürgi's, Bilinkis[4]) und Bermann[5]), die Ausscheidung von anorganischem und organisch gebundenem Brom durch den Urin nach Einfuhr organischer Brompräparate untersucht, eine Frage, die auch in unserer Arbeit behandelt wird.

Wir wählten zu unseren Versuchen das in der Therapie schon vielfach verwandte Sabromin und das als Brompräparat noch nicht benutzte Zimtesterdibromid, das durch Anlagerung von Brom an Zimtsäureester leicht zu erhalten ist. Das zu den Versuchen benötigte Sabromin wurde uns von den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld, das Zimtesterbromid von der Firma E. Merck in Darmstadt bereitwilligst zur Verfügung gestellt, wofür wir an dieser Stelle unsern wärmsten Dank aussprechen.

Das Sabromin wurde gewählt, weil es verhältnismäßig reich an Brom ist und weil in der Literatur bereits als wir unsere Untersuchungen begannen, eine Reihe günstiger Urteile über seine Wirksamkeit bei Epileptikern, namentlich aus den großen Anstalten Uchtspringe (Ohl)[6]) und Wuhlgarten (Bratz und Schlockow)[7]) vorlagen. Da aber vom Sabromin, dem dibrombehensauren Calcium, als einer bromierten Seife, sich erwarten ließ, daß es ähnlich den Bromfetten (Coronedi) in erheblicher Mengeim Unterhautzellgewebe abgelagert würde, so wurde noch als Repräsentant einer lipoidlöslichen fettaromatischen Bromverbindung das genannte Zimtesterbromid untersucht. Ursprünglich war beabsichtigt, das Cumarinbromid zu verwenden, nachdem der eine von uns (E.)[8]) die intensive Wirkung des Cumarins auf das Zentralnervensystem studiert hatte, aber die Versuche mit diesem Präparat wurden später aufgegeben, weil es durch seine leichte Zersetzlichkeit sich zu quantitativen Untersuchungen ungeeignet erwies. Nach den bisherigen Erfahrungen am Tiere scheint

1) G. Coronedi und G. Marchetti, Lo Sperimentale. 56. 311. (1902).

2) G. Heimansohn, Über das Schicksal des bromhaltigen Fettes (Bromipin) im Stoffwechsel des Säugetieres. Inaug.-Diss. Würzburg 1903.

3) Wesenberg, Vortrag auf d. Hauptvers. d. Vereins Deutsch. Chemiker. Zeitschr. f. angew. Chemie 1910. S. 1350.

4) L. Bilinkis Therapeut. Monatshefte 24. 75. 1910, dort. Lit.

5) E. Bermann, ebenda 24. 183. 1910, dort Lit.

6) W. Ohl, Über Sabromin. Inaug.-Diss. Leipzig 1909. (Dort klinische Lit. über Sabromin.)

7) Bratz und Schlockow, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 27.

8) A. Ellinger. Dieses Archiv, Festschr. f. O. Schmiedeberg. S. 150. 1908.

es sich in bezug auf Wirksamkeit und Ausscheidung ähnlich wie das Zimtsäureesterderivat zu verhalten, und nach klinischen Beobachtungen, für die wir Herrn Dr. Ehrhardt, Arzt an der Provinzialanstalt für Epileptiker in Carlshof zu Dank verpflichtet sind, scheint es auch beim Menschen mit Erfolg an Stelle der Bromide verwendbar zu sein.

Versuchsanordnung und Methodik der Analysen.

Die Versuche wurden an Kaninchen und Hunden angestellt. Die Kaninchenversuche sollten nur der Orientierung über den Eintritt der Vergiftungserscheinungen, über den Bromgehalt des Blutes und die etwaige Speicherung im Gehirn dienen. Von den zahlreichen Versuchen wird deshalb nur eine Versuchsreihe angegeben. In den Versuchen an Hunden wurde die Ausscheidung im Harn regelmäßig verfolgt, der gesamte Kot der Versuchsperiode untersucht, an mehreren Tagen Blut zur Analyse auf Chlor und Brom entnommen und schließlich in einer großen Reihe von Organen Chlor und Brom bestimmt, nachdem die Tiere durch Verbluten aus den Carotiden getötet waren.

In einer Versuchsreihe wurden drei Tiere miteinander verglichen, von welchen eins Bromnatrium, das zweite Zimtesterbromid, das dritte Sabromin in solchen Dosen erhielt, daß der Bromgehalt, pro Kilo Tier berechnet, der gleiche war. Auf gleichartige Ernährung wurde Gewicht gelegt. Die Hunde erhielten ausgeschnittenes Pferdefleisch in abgewogenen Mengen. In einer zweiten Reihe scheiterte bei einem Tiere (Hund Nr. IV) die Einhaltung dieser Bedingung daran, daß das Tier die Aufnahme von Fleisch verweigerte. Die Resultate werden trotzdem mitgeteilt, weil sie den Einfluß der Ernährung auf die Bromausscheidung und Verteilung illustrieren und so als Ergänzung zu den Versuchen von Hondo und zu unseren jüngst publizierten Versuchen an Kaninchen dienen können.

Die Brompräparate wurden stets per os verabreicht. Die Kaninchen erhielten sie per Schlundsonde, und zwar das Bromnatrium in verdünnter Lösung, die beiden in Wasser unlöslichen Präparate in einer Gummi arabicum - Emulsion, die Hunde meist fein gepulvert in Gelatinekapseln, die, in Fleisch eingewickelt, anstandslos genommen wurden. Die Darreichung in Tabletten empfiehlt sich nicht, weil diese, namentlich wenn sie fest gepreßt sind, zuweilen unverändert den Darm passieren, wie sich in den ersten Tagen des Versuchs bei Untersuchung des Kots herausstellte.

Zur Bestimmung der Halogene wurden Harn, Kot und Organe mit Kaliumnatriumcarbonat ohne Zusatz eines Oxydationsmittels verascht, in den ganz oder nahezu farblosen Ascheauszügen

das Gesamthalogen nach Volhard und das Brom nach der Methode von Wyß bestimmt. Eine Änderung dieser Methode nahmen wir nur darin vor, daß der Kolben, in dem die zu analysierende Flüssigkeit mit dem Kaliumbichromat und der Schwefelsäure sich befand, auf oder im Wasserbade erwärmt wurde, so daß sich die Temperatur im Kolben zwischen 50 und 60 ° hielt. So läßt sich die Dauer des Luftdurchleitens um einige Stunden abkürzen. Wir überzeugten uns stets nach der letzten Titration des frei gewordenen Jods, daß nach weiterem ein- bis zweistündigen Luftdurchleiten kein Jod mehr frei gemacht wurde. Bei Anwendung dieser Vorsichtsmaßregel erhält man zuverlässige Werte, wie eine Reihe von Kontrollversuchen zeigte, von welchen wir einen wiedergeben:

Eine Flüssigkeit, die 3 ccm n/10 Kochsalzlösung und 2,83 n/10 Bromnatriumlösung (nach Volhard bestimmt) in 100 ccm enthielt, wurde mit 6 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 5 g Kaliumbichromat versetzt und das Brom nach v. Wyß bestimmt.

Bei Zimmertemperatur		Bei 50—60 °	
Zeit	Frei gemachtes Jod (ausgedrückt in ccm n/10 Thiosulfatlösung).	Zeit	Frei gemachtes Jod (ausgedrückt in ccm n/10 Thiosulfatlösung).
I. Stunde:	0.76	I. Stunde:	2.20
II. „	0.40	II. „	0.25
III. u. IV. „	0.70	III. u. IV. „	0.28
V. „	0.40	V. „	0.03
VI. „	0.30	VI. „	0.00
VII. „	0.10	VII. „	0.00
VIII. „	0.03		
XI. „	0.00		
In 8 Stunden:	2.69	In 5 Stunden:	2.76

Im Blut wurden die Halogene teils nach Veraschung, teils nach Entfernung der Eiweißkörper nach der Methode von Seegen bestimmt. In den unten folgenden Tabellen ist die angewandte Methode meist angegeben. Wenn nichts bemerkt ist, so war nach Seegen verfahren. Die Resultate stimmten ziemlich gut überein; auffallend aber war, daß in den nach Seegen gewonnenen Filtraten die völlige Austreibung des Broms in der Kälte 18—36 Stunden dauerte, während sie in den Ascheauszügen nach 10—16 Stunden vollendet war. Besonders lange dauerte die Austreibung aus den

Blutfiltraten der Hunde, die organische Brompräparate erhalten hatten. Wahrscheinlich war in ihrem Blut ein kleiner Teil des Broms noch organisch gebunden und wurde erst langsam durch die Chromsäurewirkung frei gemacht. Bei Blutfiltraten empfiehlt es sich nicht, in der Wärme zu arbeiten, weil auch die ganz klaren Filtrate leicht überschäumen.

Tabelle I.

Datum	Nr. I (NaBr) g	Nr. II (Z.) g	Nr. III (S.) g
4. Januar	*2650	*2340	*2000
5. „	*2700	*2370	*2100
6. „	*2640	*2420	*1950
7. „	*2680	*2300	*1875
8. „	*2640	*2200	*1815
9. „	*2630	*2270	*1780
10. „	*2510 mäßige Ataxie	*2250 starke Ataxie	*1780 keine Erscheinungen
11. „	2500 Ataxie stärker, Blutentnahme	2280 Ataxie sehr stark Blutentnahme	1910 keine Erscheinungen Blutentnahme
12. „	2490 mäßige Ataxie	2220 Ataxie sehr stark	1810 keine Erscheinungen
13. „	2420 keine Erscheinungen	2200 mäßige Ataxie	1770 wie vorher
14. „	2500	2220	1790
15. „		2220	1820
16. „		2220	1900
17. „		*2250 (6 g S.)	*1920 (1.5 g Z.)
18. „		*2280	*1950
19. „		*2180	*1895
20. „		*2130	*1850
21. „		*2080	*1850
22. „		*2060	*1770 Ataxie beginnt
23. „		*2040 beginnende Ataxie	*1700 Ataxie stärker
24. „		1955 geringe Ataxie, 20 ccm Blut entnommen, im Harn: Eiweiß	1690 liegt auf der Seite 22 ccm Blut entnommen
25. „		1845	in der Nacht v. 24./25. Exitus
26. „		1690 viel Eiweiß, Cylinder, Blut entnommen	Sektion ohne Befund
27. „		1560 Nachts: Exitus	

Von der Prüfung auf organische Bromverbindungen im Harn wird weiter unten noch die Rede sein.

Versuche an Kaninchen.

Drei Kaninchen, die mit Rüben und etwas Hafer ernährt wurden, erhielten pro Körperkilo je 0.4 g Brom, Nr. I 1.1 g Brom in Form von Bromnatriumlösung, Nr. II 2 g Zimtesterbromid mit 0.96 g Brom, Nr. III 2.5 g Sabromin.

Die Tabelle I gibt eine Übersicht über die Gewichtsverhältnisse und den Eintritt der Vergiftungserscheinungen. Das Zeichen * bedeutet, daß Brom gegeben wurde, Blutentnahmen sind besonders vermerkt. Vom 11.—16. Januar wurde kein Brom gegeben, dann erhielt Kaninchen II täglich 6 g Sabromin, d. i. etwa 1 g Brom pro kg, Kaninchen III 1.5 g Zimtesterbromid, d. i. etwa 0.33 g Brom pro Kilo.

Während bei Kaninchen III die Sektion nichts Pathologisches ergab, fand sich bei Kaninchen II makroskopisch eine eitrige Bronchitis, Pneumonie des Mittellappens und Darmkatarrh.

Tabelle II.

Analysen des Serums vom 11. und 24. Januar.

Dat.	Versuchstier	Serummenge	Chlorgehalt		Bromgehalt		Gesamt-Halogen: Brom in Molen
			absolut	in 100 ccm	absolut	in 100 ccm	
11. Jan.	Kan. I	7 ccm	0.0114	0.1623	0.0224	0.320	100 : 46.67
	„ II	7.8 ccm	0.00923	0.118	0.0336	0.431	100 : 61.76
	„ III	10 ccm	0.0273	0.273	0.0088	0.088	100 : 12.5
24. Jan.	„ II	8.2 ccm	0.0153	0.186	0.0248	0.302	100 : 41.89
	„ III	8.8 ccm	0.00958	0.109	0.0424	0.482	100 : 66.25

Der Versuch an den drei Kaninchen zeigt, daß die Wirkung des Zimtesterbromids in bezug auf den Eintritt von Brom ins Blut und auf die Giftwirkung der des Bromnatriums ein wenig überlegen ist, daß das Sabromin dagegen weit hinter den beiden Präparaten zurückbleibt. Daß hier nicht etwa eine individuell verschiedene Wirkung vorliegt, lehrt der zweite Teil des Versuchs, in dem Kaninchen III, das vorher Sabromin erhalten hatte, auf 0.33 g Brom pro Kilo in Form von Zimtesterbromid viel stärker reagiert als

Kaninchen II auf die enorm große Dose von Sabromin (1 g Brom pro Kilo). Bei dieser großen Sabrominzufuhr steigt ja der Bromgehalt des Bluts schließlich auch zu einer Höhe, die nach allen sonstigen Erfahrungen Bromvergiftung hervorruft, aber es läßt sich nicht einmal mit Sicherheit sagen, ob nicht der Bromgehalt des Bluts z. T. auf einer Bromretention beruht, die durch die am gleichen Tage einsetzende Nephritis bedingt ist.

Versuche an Hunden.

Ein vergleichender Überblick über die Resorption, Ausscheidung, Giftwirkung und Verteilung der drei untersuchten Brompräparate läßt sich aus der folgenden Versuchsreihe gewinnen, bei der es gelang, die Versuchsbedingungen möglichst gleichartig zu gestalten.

Die Versuchstiere — junge Hunde im Gewicht von 3.1 bis 4.9 kg — erhielten 12 Tage das gleiche Futter und die gleiche Menge Brom (ca. 0.2 g pro Kilo). Am 13. Tage wurden sie durch Verbluten getötet. Eine längere Ausdehnung des Versuchs verbot sich dadurch, daß das Sabromintier, das schon einige Tage reichlich Eiweiß ausschied, einzugehen drohte.

Die Versuchseinzelheiten sind wohl aus den Tabellen ohne weiteren Kommentar verständlich. Die Tabellen I, II, III geben die Ausscheidung von Chlor und Brom im Harn in zweitägigen Perioden und des Broms im Gesamtkot nach Bromnatrium, Zimtesterbromid und Sabromin, die Tabellen IV, V, VI die Verteilung auf die Organe. In diesen Tabellen ist in den letzten Kolumnen zur Beurteilung der Verteilung der Begriff des „Verteilungsmodul“ eingeführt, einer Zahl, welche angibt, wie sich das prozentische Verhältnis Gesamthalogen zu Brom (in Molen) der einzelnen Organe zu dem im Blute, das = 100 gesetzt wird, stellt. Wir glauben, daß durch Ausrechnung dieser Verhältniszahl das Vorhandensein oder Fehlen einer Speicherung in einzelnen Organen besonders übersichtlich zum Ausdruck kommt.

In Tabelle VII sind die Analysen des Gesamtbluts, das intra vitam entnommen war, und die Halogenbestimmungen in Gesamtblut, Serum und Körperchen des Leichenbluts zusammengestellt.

Tabelle VIII bringt keine neuen Zahlen, sondern stellt nur der Übersichtlichkeit halber für die drei Versuche dieser Reihe noch einmal den prozentischen Chlor- und Bromgehalt, das Verhältnis Gesamthalogen durch Brom in den Organen und den Verteilungsmodul nebeneinander.

Tabelle I.

Hund Nr. 1, täglich 0.78 g Bromnatrium. Futter 250 g Fleisch.

	Datum	Körpergewicht g	Menge d. Harns ccm	Reaktion bei der Unters.	sp. Gewicht	Cl (absolute Menge) g	Cl (in 100 ccm)	Br (absolute Menge) g	Br (in 100 ccm)	ges. Halogen: Br (Molen)
Brom-fütterung angefang.	3. VI.	3100								
	4. „	„	380	alkal.	1053	0,8306	0,22	0,0486	0,013	100 : 2,3
	5. „	3150								
	6. „	3200	300	„	1065	0,8098	0,27	0,2400	0,08	100 : 11,6
	7. „	3250								
	8. „	3200	370	„	1050	0,9058	0,24	0,2368	0,064	100 : 10,4
Blut entnommen	*9. „	3150	185	„	1046	0,2469	0,13	0,0947	0,051	100 : 14,5
	10. „	3170								
	11. „	3200	352	„	1055	0,5858	0,17	0,3154	0,09	100 : 19,4
Blut entnommen	*12. „	„	173	„	1065	0,3989	0,23	0,2202]	0,12	100 : 18,8
	13. „	„								
etwas matt	*14. „	„	365	„	1050	0,7049	0,19	0,3387	0,093	100 : 17,6
	15. „	„	Vormittags getötet							

Gesamtkot: Trockengewicht: 30 g. Bromgehalt 0,012 g = 0,17 Proz. des verfütterten Broms.

Tabelle II.

Hund Nr. 2, täglich 1,60 g Zimtesterdibromid. Futter 250 g Fleisch.

	Datum	Körpergewicht g	Menge d. Harns ccm	Reaktion bei der Unters.	sp. Gewicht	Cl (absolute Menge) g	Cl (i. 100 ccm)	Br (absolute Menge) g	Br (i. 100 ccm)	ges. Halogen: Br (Molen)
Brom-fütterung angef.	*11. V.	3870								
	12. „	3850	412	alkal.	1037	0,5614	0,14	0,0686	0,017	100 : 5,0
	13. „	3800								
	14. „	3820	655	„	1033	0,6824	0,09	0,1677	0,026	100 : 11,2
	15. „	3900								
	16. „	4000	523	„	1035	0,7464	0,14	0,3431	0,066	100 : 16,9
	17. „	4100								
	18. „	„	605	„	1036	0,7353	0,12	0,4843	0,078	100 : 18,7
Blut entnommen	*19. „	4150								
	20. „	4050	210	„	1054	0,3584	0,17	0,2003	0,095	100 : 19,9
	21. „	4000	350	„	1064	0,6481	0,18	0 6406	0,183	100 : 30,9
Blut entnommen	*22. „	„	175	„	1073	0,3562	0,19	0,3399	0,194	100 : 30,4
etwas matt	*23. „	3900	Vormittags getötet.							

Gesamtkot: 70 g Trockengewicht. Bromgehalt 0,291 g = 3,2 Proz. des verfütterten Broms.

Tabelle III.

Hund Nr. 3, täglich 3,3 g Sabromin. Futter 250 g Fleisch.

	Datum	Körpergewicht g	Menge d. Harns ccm	Reaktion bei der Unters.	sp. Gewicht	Cl (absolute Menge) g	Cl (i. 100 ccm)	Br (absolute Menge) g	Br (i. 100 ccm)	ges. Halogen: Br (Molen)
Bromfütterung angef.	*11. V.	4890								
	12. „	4850	350	alkal.	1045	0,5542	0,16	0,0504	0,014	100 : 3,9
	13. „	4950								
	14. „	„	435	„	1044	0,4842	0,11	0,0981	0,024	100 : 8,8
	15. „	5000								
	16. „	5100	424	„	1046	0,6617	0,16	0,1967	0,046	100 : 11,7
	17. „	5200								
	18. „	5150	420	„	1054	0,6680	0,154	0,2419	0,058	100 : 13,8
Blut entnommen	*19. „	5100								
Eiweiß im Urin	*20. „	5050	195	„	1068	0,3281	0,17	0,1591	0,082	100 : 20,6
„	*21. „	4950	420	„	1050	0,1351	0,033	0,2285	0,054	100 : 42,5
Blut entnommen	*22. „	4800	265	„	„	0,1182	0,045	0,1374	0,052	100 : 34,0
„	*23. „	4700	Vormittags getötet							

Gesamtkot: 90 g Trockengewicht. Bromgehalt 0,0864 g = 0,78 Proz. des verfütterten Broms.

Tabelle IV.

Hund Nr. 1 (Bromnatrium).

Organ	Die zur Analyse angew. Menge in g		Wasser-gehalt %	Cl (absolute Menge) g	Cl %	Br (absolute Menge) g	Br %	ges. Halogen: Br (Molen)	Verteilungs-modul
	frisch	trocken							
Blut	10,500	—	—	0,01377	0,131	0,0346	0,334	100 : 52,7	100,0
Darmschleimhaut	9,920	2,138	78,5	0,00994	0,10	0,0064	0,065	100 : 22,2	42,1
Fett	12,628	—	—	0,00185	0,0146	0,0080	0,063	100 : 65,8	124,9
Gehirn	18,575	3,635	80,4	0,01306	0,07	0,0246	0,132	100 : 46,5	88,2
Haut	9,602	5,160	46,3	0,01633	0,170	0,0176	0,183	100 : 32,4	61,5
Knochen	2,836	1,950	31,2	0,00213	0,075	0,0048	0,169	100 : 50,0	94,9
Knorpel	3,750	1,287	63,0	0,00355	0,094	0,0080	0,213	100 : 50,0	94,9
Knochenmark	1,038	—	—	0,0004	0,039	0,0024	0,231	100 : 72,4	137,0
Lunge	12,585	2,58	79,5	0,01093	0,079	0,02496	0,198	100 : 50,3	95,4
Leber	13,236	3,738	71,8	0,00667	0,050	0,01056	0,080	100 : 41,3	78,4
Magenschleimhaut	8,747	1,657	81,1	0,01022	0,117	0,01216	0,139	100 : 34,6	65.7
Muskel	12,730	2,951	76,8	0,0052	0,041	0,0107	0,084	100 : 47,9	90,9
Niere	14,261	3,096	78,3	0,01534	0,108	0,02944	0,206	100 : 45,8	86,9

Tabelle V.

Hund Nr. 2 (Zimtesterbromid).

Organ	Die zur Analyse angew. Menge in g		Wassergehalt %	Cl (absolute Menge) g	Cl %	Br (absolute Menge) g	Br %	ges. Halogen: Br (Molen)	Verteilungsmodul
	frisch	trocken							
Blut	32,550	—	—	0,05822	0,179	0,0976	0,300	100 : 42,6	100,0
Darmschleimhaut	7,052	1,426	79,8	0,00398	0,056	0,0128	0,181	100 : 58,8	137,6
Fett	13,875	—	—	0,00142	0,0103	0,00064	0,005	100 : 16,6	39,5
Gehirn	13,986	2,895	79,3	0,01214	0,0868	0,0165	0,118	100 : 37,6	88,3
Haut	9,321	4,267	45,8	0,010295	0,115	0,0152	0,163	100 : 39,6	93,0
Knochen	3,430	2,924	14,0	0,0027	0,079	0,0041	0,121	100 : 40,7	95,5
Knorpel	4,823	1,708	64,6	0,00284	0,0589	0,0048	0,100	100 : 44,4	104,2
Knochenmark	3,46	—	—	0,00163	0,047	0,00224	0,065	100 : 37,8	88,7
Lunge	9,825	2,254	77,1	0,01086	0,115	0,0181	0,184	100 : 40,4	94,8
Leber	7,981	2,507	68,2	0,00412	0,052	0,00832	0,104	100 : 42,8	100,5
Magenschleimhaut	11,002	2,190	80,1	0,0115	0,1046	0,0163	0,148	100 : 34,9	81,9
Muskel	11,700	2,860	75,6	0,00284	0,0243	0,0048	0,041	100 : 42,1	98,8
Niere	7,862	1,802	77,1	0,01292	0,164	0,0093	0,117	100 : 22,9	53,8

Tabelle VI.

Hund Nr. 3 (Sabromin).

Organ	Die zur Analyse angew. Menge in g		Wasser-gehalt %	Cl (absolute Menge) g	Cl %	Br (absolute Menge) g	Br %	ges. Halogen: Br (Molen)	Verteilungs-modul
	frisch	trocken							
Blut	32,550	—	—	0,07455	0,230	0,0464	0,142	100 : 21,7	100,0
Darmschleimhaut	10,496	2,023	80,7	0,00568	0,054	0,0128	0,121	100 : 50,0	230,4
Fett	11,190	—	—	0,00284	0,025	0,1264	1,13	100 : 95,2	438,7
Gehirn	17,820	3,605	79,8	0,01725	0,097	0,01072	0,060	100 : 21,6	99,5
Haut	7,030	3,573	49,2	0,0127	0,167	0,0136	0,193	100 : 34,0	156,7
Knochen	2,372	1,940	19,2	0,00156	0,066	0,0029	0,121	100 : 45,0	161,3
Knorpel	3,928	1,726	56,0	0,00213	0,054	0,0080	0,204	100 : 62,5	288,0
Knochenmark	1,995	—	—	0,00099	0,050	0,0062	0,311	100 : 73,3	337,8
Lunge	8,362	1,899	78,5	0,01235	0,148	0,01216	0,145	100 : 30,4	140,1
Leber	9,232	3,002	67,5	0,00781	0,086	0,0512	0,555	100 : 74,4	342,9
Magenschleimhaut	9,980	2,130	78,7	0,00966	0,096	0,01088	0,110	100 : 33,3	153,9
Muskel	12,963	2,960	77,1	0,005786	0,045	0,01712	0,132	100 : 39,6	182,5
Niere	7,461	1,607	78,5	0,0916	0,123	0,0082	0,193	100 : 28,3	130,4

Tabelle VII. Blut.

Datum	Menge des Blutes ccm	Cl (absol. Menge) Seegen	Cl (absol. Menge) Veraschung	Cl (in 100 ccm) Seegen	Cl (in 100 ccm) Veraschung	Br (absol. Menge) Seegen	Br (absol. Menge) Veraschung	Br (in 100 ccm) Seegen	Br (in 100 ccm) Veraschung	ges. Halogen: Br (Molen) Seegen	ges. Halogen: Br (Molen) Veraschung
	Hund 1 (Bromnatrium).										
10. VI.	10,0	0,0149		0,149		0,0320		0,320		100 : 48,8	
13. „	10,0	0,0149		0,149		0,0342		0,342		100 : 50,5	
15. „	10,0 (Blut)	0,0138		0,138		0,0346		0,346		100 : 52,7	
	10,0 (Blutkörperchen)	0,0118	0,0121	0,118	0,121	0,0294	0,0288	0,294	0,288	100 : 53,2	100 : 52,6
	10,0 (Blutserum)	0,0178	0,0171	0,178	0,171	0,0422	0,0442	0,422	0,442	100 : 51,3	100 : 53,2
	Hund 2 (Zimtesterbromid).										
20. V.	10,0	0,0190		0,190		0,0275		0,275		100 : 39,1	
22. „	10,0	0,0182		0,182		0,0288		0,288		100 : 41,3	
23. „	31,0 (Blut)	0,0582		0,188		0,0976		0,315		100 : 42,6	
	10,0 (Blutkörperchen)	0,0114	0,0113	0,114	0,113	0,0368	0,0384	0,368	0,384	100 : 58,0	100 : 59,4
	10,0 (Blutserum)	0,0248	0,0248	0,248	0,248	0,0386	0,0386	0,386	0,386	100 : 40,8	100 : 40,8
	Hund 3 (Sabromin).										
20. V.	10,0	0,0210		0,210		0,0166		0,166		100 : 26,0	
22. „	10,0	0,0225		0,225		0,0181		0,181		100 : 26,3	
23. „	31,0 (Blut)	0,0746		0,241		0,0464		0,150		100 : 21,7	
	10,0 (Blutkörperchen)	0,0185	0,0195	0,185	0,195	0,0158	0,0168	0,158	0,168	100 : 27,2	100 : 27,6
	10,0 (Blutserum)	0,0335	0,0325	0,335	0,325	0,01024	0,01152	0,102	0,115	100 : 11,9	100 : 13,6

Tabelle VIII.

Vergleichende Übersicht über die Verteilung der Halogene im Organismus nach Fütterung von Brompräparaten.

Organ	Bromnatrium				Zimtesterdibromid				Sabromin			
	% Cl	% Br	ges. Halogen: Brom (Mol.) = 100:	Verteilungsmodul	% Cl	Br %	ges. Halogen Brom = 100:	Verteilungsmodul	% Cl	% Br	ges. Halogen: Brom = 100:	Verteilungsmodul
1. Blut	0,131	0,334	52,7	100	0,179	0,300	42,6	100	0,230	0,142	21,7	100
2. Knochenmark	0,039	0,231	72,4	137	0,047	0,065	37,8	88,7	0,050	0,311	73,3	337,8
3. Knorpel	0,094	0,213	50,0	94,9	0,059	0,100	44,4	104,2	0,054	0,204	62,5	288,0
4. Niere	0,108	0,206	45,8	86,9	0,164	0,117	22,9	53,8	0,123	0,193	28,3	130,4
5. Lunge	0,079	0,198	50,3	95,4	0,115	0,184	40,4	94,8	0,148	0,145	30,4	140,1
6. Haut	0,170	0,183	32,4	61,5	0,115	0,163	39,6	93,0	0,167	0,193	34,0	156,7
7. Knochen	0,075	0,169	50,0	94,9	0,079	0,121	40,7	95,5	0,066	0,121	45,0	161,3
8. Magenschleimhaut	0,117	0,139	34,6	65,7	0,105	0,148	34,9	81,9	0,096	0,110	33,3	153,9
9. Gehirn	0,07	0,132	46,5	88,2	0,087	0,118	37,6	88,3	0,097	0,060	21,6	99,5
10. Muskel	0,041	0,084	47,9	90,9	0,024	0,041	42,1	98,8	0,045	0,132	39,6	182,5
11. Leber	0,050	0,080	41,3	78,4	0,052	0,104	42,8	100,5	0,086	0,555	74,4	342,9
12. Darmschleimhaut	0,10	0,065	22,2	42,1	0,056	0,181	58,8	137,6	0,054	0,121	50,0	230,4
13. Fett	0,015	0,063	65,8	124,9	0,010	0,005	16,6	39,5	0,025	1,13	95,2	438,7

Vergleicht man die Ausscheidungsverhältnisse bei den drei Brompräparaten, so ergibt sich ein auffallender Unterschied zwischen dem Bromnatrium auf der einen, den beiden organischen Präparaten auf der andern Seite. Beim Bromnatrium-Tier ist vom siebenten Tage an bereits eine gewisse Konstanz in der Ausscheidung eingetreten, ebenso wie wir dies auch bei Kaninchen unter gleichmäßiger Ernährung beobachtet haben. Beim Zimtesterbromid wird diese Konstanz erst erheblich später erreicht, und die Brommengen, die den Körper passieren, sowie das Verhältnis des Broms zum Gesamthalogen im Harn steigen erheblich höher. Ohne eine Erklärung für diesen Unterschied zu versuchen, weisen wir auf ihn hin, um von vornherein den Einwand zurückzuweisen, das Zimtesterbromid werde etwa schon im Darmkanal gespalten und sein Brom in Jonen-Form resorbiert. Bei dem Sabromin erfolgt die Ausscheidung ähnlich, aber langsamer ansteigend wie beim Zimtesterbromid. An den letzten drei Tagen macht die Nephritis ihren Einfluß geltend, indem die Gesamthalogen-Ausscheidung so erheblich sinkt, daß trotz Abnahme der Bromausscheidung das Verhältnis Brom: Gesamthalogen erheblich ansteigt. Derartige Veränderungen der Ausscheidung werden gewiß in der Bromtherapie beim Eintritt von Störungen der Nierenfunktion nicht selten sein und verdienen, worauf schon Hoppe gelegentlich hingewiesen hat, die größte Beachtung wegen der Gefahr des Bromismus.

Die gefundenen Zahlen stehen im schärfsten Widerspruch zu den Bromwerten, die Schlockow beim Menschen nach Sabromingaben fand. Nach diesem Autor soll das Brom des Sabromins von den ersten Tagen an nahezu quantitativ ausgeschieden werden. Dies auffällige Resultat dürfte wohl ebenso wie das nach Bromnatrium-Darreichung erhaltene, das den Erfahrungen aller andern Autoren widerspricht, mit der unbrauchbaren Methodik Schlockows[1]) zu erklären sein.

Hinsichtlich der Resorption steht das Zimtesterbromid dem Sabromin und namentlich dem Bromnatrium erheblich nach, wenn man die im Kot wieder erschienenen Brommengen der Berechnung zugrunde legt. Aber ein Teil davon kann sehr wohl doch resorbiert und durch den Darm wieder ausgeschieden sein. Ein Versuch an einem Hunde mit einer Thiry-Vellaschen Dünndarmfistel, für dessen Ausführung wir Herrn Kollegen Rießer zu Danke verpflichtet sind, hat nämlich gezeigt, daß nach Fütterung des Präparats im In-

1) Schlockow, Ber. d. deutsch. pharmaceut. Gesellsch. XIX, 3. S. 168. 1909.

halt der isolierten Darmschlinge organisch gebundenes Brom nachweisbar ist. Der hohe Bromgehalt der Darmschleimhaut, der bei allen Hunden gefunden wurde, die das Präparat erhalten haben (vgl. auch Tab. X, Hund IV und Tab. XIV, Hund VI) stimmt zu dieser Annahme.

Die Prüfuug der Bromverteilung lehrt folgendes: Beim Bromnatrium-Hund zeigten die Werte zwar keine ziffernmäßige Übereinstimmung, aber doch viel Ähnlichkeit mit den von Nencki und Schoumow-Simanowski erhaltenen, obwohl die Versuchsbedingungen sich dadurch unterscheiden, daß unsre Hunde 24 Stunden, die von Nencki drei Tage nach der letzten Bromaufnahme getötet wurden. Besonders reich an Brom sind neben dem Blut, das weit obenan steht, Knorpel, Lunge, Niere, Knochenmark und Haut; relativ arm an Brom sind Gehirn, Muskel, Leber. Von Interesse ist ferner, daß in beiden Versuchsreihen das Verhältnis Brom : Gesamthalogen (nach Molen) in dem an sich bromarmen Fett und im Knochenmark am höchsten gefunden wurden. Im Bromgehalt von Magen- und Darmschleimhaut weichen Nenckis und unsre Befunde voneinander ab, ebenso wie der Bromgehalt der Magenschleimhaut in den beiden Versuchen Nenckis in weiten Grenzen schwankt. Im ganzen wird also das Urteil Nenckis bestätigt, daß die besonders chlorreichen Organe auch besonders viel Brom aufnehmen. Der Quotient Brom zu Gesamthalogen aber ergibt eine ganz andre Reihenfolge als der Bromgehalt der Organe.

Bei dem Hund II, der Zimtesterbromid erhalten hatte, ist die Bromverteilung ähnlich wie beim Bromnatrium-Hund, weicht aber doch auch in einigen Punkten deutlich ab. Der Abstand im Bromgehalt zwischen dem bromreichsten Organ, dem Blut, und den andern bromreichen Organen ist größer. Lunge, Haut und Knochen enthalten nach beiden Präparaten viel, Gehirn, Muskel, Leber weniger Brom, dagegen ist die Darmschleimhaut als wichtiges Ausscheidungsorgan an Brom reicher, die Niere ärmer. Knochenmark und Knorpel, die in Versuch I an zweiter und dritter Stelle standen, sinken auf den 11. und 10. Platz unter den 13 untersuchten Organen. In der Leber ist mehr Brom enthalten und der Quotient Brom : Gesamthalogen größer, im Fett ist dieser Quotient sehr viel kleiner, in der Haut größer als bei I.

Die ganz gleichmäßige Verteilung der Halogene in Blut und Gehirn — der Verteilungsmodul beträgt bei Hund I und II etwas mehr als 88 — und auch andre von den angeführten Analogien könnten den Verdacht erregen, daß das Zimtesterbromid schon im

Darmkanal gespalten und sein Brom als Jon resorbiert wurde. Die Analysen der Organaschen auf Brom gestatten ja kein Urteil über die Bindungsart des Broms im frischen Organ. Aber diese Annahme kann einmal auf Grund der erwähnten Unterschiede in der Verteilung zurückgewiesen werden — und das zeigt, wie notwendig es ist, möglichst viele Organe in den Bereich der Untersuchung mit einzubeziehen —, ferner spricht dagegen die Ausscheidung durch die Darmschleimhaut (s. o.), die andersartige Ausscheidungskurve des Broms im Harn, der Befund von organisch gebundenem Brom im Harn, auf dessen Nachweis wir noch zu sprechen kommen; und die Anreicherung der Blutkörperchen an Brom im Vergleich mit dem Serum (s. Tabelle VII) [1]).

Es muß also jedenfalls ein Teil des Broms in organischer Bindung im Blut zirkulieren, in den Organen aber scheint alsbald eine Abspaltung von Bromionen stattzufinden. Wir haben uns davon für das Gehirn, das für unsre Fragestellung wichtigste Organ, in folgender Weise überzeugt:

10 g Gehirn eines normalen Tieres werden mit 20 g chlorfreiem Ammonsulfat in einer Schale verrieben, mit 40 ccm Wasser und etwa 1 ccm Essigsäure gekocht und filtriert; das Filtrat läuft schnell und wasserklar ab. Der Rückstand wird vom Filter genommen und mehrfach mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung gekocht, filtriert und mit der gleichen Lösung nachgewaschen. Auf diese Weise gelingt es, das ganze Halogen normaler Gehirne ins Filtrat zu bekommen. Die Halogen-Werte, die man im Filtrat nach Volhard erhält, stimmen, wie wir wiederholt festgestellt haben, mit denjenigen aus der Organasche überein, und im gut ausgewaschenen und abgepreßten Rückstand ist nach Veraschung kein Halogen nachweisbar.

---

1) Der gefundene Bromwert des Gesamtblutes bei Hund II liegt merkwürdigerweise nicht zwischen den Werten für Brom im Serum und in den Körperchen. Wir können dies nur mit einem Analysenfehler bei dem leider nur nach Seegen verarbeiteten Gesamtblute erklären, obwohl die Analyse mit allen Kautelen durchgeführt war und in einer Doppelbestimmung übereinstimmende Werte gab, und obwohl die Differenz zwischen den Resultaten nach Seegen und der Veraschungsmethode sonst niemals eine so große war, wie die vergleichenden Bestimmungen bei den Blutkörperchen zeigen. Vielleicht war die verarbeitete Blutmenge zu groß, um exakte Zahlen zu liefern. Man wird also wohl annehmen müssen, daß der Bromwert im Gesamtblut in Wirklichkeit 0.385 Proz. beträgt, wodurch das Verhältnis Gesamt-Halogen : Brom statt 100 : 42.6, 100 : 48 würde und der Verteilungsmodel in Tabelle V eine Änderung erlitte. Prinzipiell ändert das nichts an dem über die Bromverteilung nach Zimtesterbromid Gesagten. Die Zahlen nähern sich dann nur noch etwas mehr den in Versuch I gefundenen.

Das Gehirn von Hunden und Kaninchen, die Zimtesterbromid erhalten haben, verhält sich bei der Behandlung nach der Ammonsulfat-Methode wie ein normales. Alles Halogen geht in das Filtrat, im Rückstand ist nach der Veraschung Brom nicht mit Sicherheit aufzuweisen.

Läßt man aber 8 g Gehirn mit 0,2 g Zimtesterbromid gut verrieben im Eisschrank mehrere Stunden stehen, und behandelt ein solches Gehirn nach der Ammonsulfat-Methode, so ist im Filtrat Brom höchstens in Spuren nachweisbar.

Daraus folgt, daß das Brom im Gehirn der Versuchstiere nicht mehr in Form einer in Wasser schwer löslichen und schwer das Halogen abgebenden organischen Verbindung, sondern wahrscheinlich als Brom-Ion vorhanden war.

Ein ganz anderes Bild gewährte die Brom-Verteilung nach Sabrominfütterung: hier ist das Blut mit 0,142 Proz. keineswegs das bromreichste Organ und der Quotient Brom: Gesamt-Halogen ist sogar im Blut (und Gehirn) der niedrigste, der in irgend einem Organ sich findet. Noch mehr verschiebt sich das Verhältnis zuungunsten des Bluts, wenn man das Serum statt des Gesamtbluts betrachtet. Wie Tab. VII zeigt, ist der Quotient (aus den Aschenanalysen berechnet) für Serum 13,6, für Blutkörperchen 27,6, (nach Seegen bestimmt) 11,9 bezw. 27,2 und für das Gesamtblut 21,7. — Das Charakteristischste ist die von uns erwartete und auch von Wesenberg gefundene Bromanhäufung im Fett, worin nicht weniger als 1,13 Proz. Brom enthalten waren und der Verteilungsmodul den Wert 439 erreichte. Die hohen Werte dieser Größe in anderen Organen sind wohl auch durch deren Fettgehalt zu erklären; die Leber des Hundes hatte das Aussehen einer typischen Fettleber.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß es sich hier um eine Deponierung von Bromfett oder Bromseife im Unterhautzellgewebe und verschiedenen Organen handelt, aber trotzdem zirkuliert auch hier der größere Teil des Broms im Blut in Ionenform; denn im Harn ist zwar organisch gebundenes Brom nachweisbar, aber nur in geringer Menge, wenn auch in größerer als im Harn des Hundes II, und im Gehirn ist von schwer abspaltbarem Brom, wie die Bearbeitung nach der Ammonsulfatmethode zeigt, nichts oder nur eine Spur zu finden.

Ob man eine Bromspeicherung im Gehirn nach Sabromin annehmen will oder nicht, hängt davon ab, was man als Maßstab nimmt. Der Quotient Brom: Gesamt Halogen ist größer als im Serum und ebenso groß wie im Gesamtblut, dagegen bleibt der prozentische Bromgehalt des Organs gegen den des Gesamtbluts und selbst gegen den

des Serums erheblich zurück, und ebenso erreicht er nicht annähernd die Werte wie nach den beiden andern Brompräparaten.

Zur Feststellung, ob nach der Fütterung organischer Brompräparate im Harn organisch gebundenes Brom ausgeschieden wird, wurde folgendermaßen verfahren: Von einem Hund, der täglich 1,4 g Zimtesterbromid erhielt, wurde an 5 Tagen der Harn gesammelt und in je 50 ccm das Brom bestimmt. Die in den 250 ccm gefundene Brommenge betrug 124,6 mg. Weitere je 50 ccm der Tagesharne wurde vereinigt und nach Ansäuern mit Schwefelsäure bis zur Reaktion auf Congo im Kutscher-Steudelschen Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde wiederholt mit Wasser gewaschen, um etwa mit übergegangene Bromwasserstoffsäure zu entfernen, dann wurde der Äther abgedampft und im Rückstand nach Veraschung das Brom titriert. Danach enthielten 250 ccm Harn 4,8 mg Brom in Form von organischen Verbindungen, die aus saurer Lösung in Äther gehen, das sind etwa 4 Proz. des Gesamt-Broms.

Ein analoger Versuch bei einem Hund, der täglich 2,3 g Sabromin erhielt, lieferte folgendes Resultat: 150 ccm Harn (je 50 ccm von drei Tagen) enthielten 102,4 mg Gesamt-Brom und 7,68 mg Brom aus dem Ätherextrakt, also etwa 7,5 Proz. des Gesamtbroms. Diese Werte für organisch gebundenes Brom sind natürlich nur als Minimalwerte anzusehen, da es nicht ausgeschlossen ist, daß bei der Behandlung des Harns ein Teil des organischen Broms abgespalten wurde.

Die Methode von Bürgi und Schreiber, wie sie in Fräulein Bilinkis Arbeit wiedergegeben ist, erschien für unsere Zwecke als quantitative Methode nicht brauchbar. Diese Autoren säuern 100 ccm Harn mit verdünnter Salpetersäure schwach an, fällen mit Silbernitrat in geringem Überschuß, versetzen mit 1 ccm konzentrierter Salpetersäure, erhitzen rasch zum Sieden und filtrieren, nach dem Erkalten den Halogensilber-Niederschlag ab. Das in diesem Niederschlag enthaltene Brom betrachten sie als „anorganisches“. Wir haben uns aber überzeugt, daß aus den Salzen der Dibromphenylpropionsäure und der Dibrombehensäure beim Arbeiten nach diesem Verfahren schon etwas Brom abgespalten wird und in den Niederschlag mit hineingeht.

Der besprochenen Versuchsreihe lassen wir die Protokolle einer weiteren folgen, die als Vergleichsversuch über die Wirkung der beiden organischen Präparate bei Verabreichung noch kleinerer Dosen gedacht war. Hund IV und V erhielten pro Kilo etwa 0,15 g Brom

als Zimtesterbromid und als Sabromin. Der Versuch kann aber zum Vergleich nicht benutzt werden, weil der Hund IV sich weigerte, Fleisch zu fressen.

Der mächtige Einfluß, den die Verschiedenheit im Salzgehalt der Nahrung auf die Bromausscheidung und Bromanhäufung im Blut und in den Organen ausübt, war uns, als wir den Versuch anstellten, noch nicht bekannt. Daher wurde der Versuch bis zum Ende durchgeführt, und er kann nun — entgegen unserer ursprünglichen Absicht — dazu dienen, den Einfluß der Nahrung, d. h. ihres Salzgehalts auch beim Zimtesterbromid-Tiere zu demonstrieren, wie es für Bromnatrium-Kaninchen jüngst von uns geschehen ist. (Siehe Tabelle IX und X, Hund IV.)

Ein Vergleich zwischen Tabelle II und IX zeigt, wie die stärkere Chlorausscheidung bei Hund IV von Anfang an eine viel größere Bromausscheidung mit sich bringt. Erst am 10. Tage erreicht die prozentische Bromausscheidung bei Hund II die Höhe, die sie bei Hund IV schon am 4. Tage hat. Im Harn des 9. bis 11. Tages scheidet Hund IV bereits ca. 60 Proz. des zugeführten Broms aus, während bei Hund II an diesen Tagen nur etwa 42 Proz. des zugeführten Broms im Harn erscheinen. Dabei sind aber bei Hund IV nur 8,5 Proz., bei Hund II 30,9 Proz. des Chlors durch Brom (nach Molen) im Harn ersetzt. Dementsprechend ist auch im Blut die Verdrängung des Chlors durch Brom bei dem mit Milch und Brot gefütterten Hund gering. Nach 15 tägiger Fütterung ist im Blut das Verhältnis Halogen: Brom erst 100 : 14,3, bei Hund II war es am 10. Tage schon 100 : 39,1.

Die Verteilung des Broms in den Organen zeigt insofern ähnliche Verhältnisse wie beim mit Fleisch gefütterten Hund, als für die vergleichbaren Organe — die Analyse des Gehirns ging leider verloren — mit Ausschluß der Ausscheidungsorgane die gleiche Reihenfolge im prozentischen Bromgehalt gilt: Blut, Lunge, Haut, Knorpel, Leber, Muskel, Fett. Dagegen sind die Werte des Verteilungsmodul durchgehend höher, das darf wohl darauf zurückgeführt werden, daß das Blut sich schneller des Broms entledigt als die Organe, in denen nach dem oben Dargelegten das organische Brompräparat wahrscheinlich erst sein Brom abspaltet.

Die Ausscheidung des Broms im Harn bei Hund V (Tabelle XI) verhält sich im ganzen wie bei Hund III (Tabelle III), der bei gleicher Nahrung relativ größere Mengen Sabromin erhalten hatte. Die Bromwerte und das Verhältnis Brom : Gesamt-Halogen steigen langsam an. Daß die letztere Größe nicht so hohe Werte erreicht

Tabelle IX.

Hund IV (Zimtesterdibromid täglich 3,0 g). Futter: Brot und Milch.

	Datum	Körpergewicht g	Menge d. Harns ccm	Reaktion	sp. Gewicht	Cl (absolute Menge) g	Cl (i. 100 ccm)	Br (absolute Menge) g	Br (i. 100 ccm)	ges. Halogen: Br Molen
Bromfütter. angefangen	*10. XI.	9200	—	—	—	—	—	—	—	—
	11. „	9000	993	sauer	1,014	—	—	—	—	—
Blut entnommen	*12. „	8850								
			240	„	1,022	2,4356	1,019	0,1608	0,067	100 : 2,8
	13. „	8700								
			348	„	1,020	2,6324	0,756	0,2862	0,082	100 : 4,6
„	*14. „	8600								
			405	„	1,018	2,9064	0,767	0,4406	0,109	100 : 5,9
	15. „	„								
	16. „	„	1020	„	1,017	7,6276	0,748	1,2350	0,121	100 : 6,8
„	*17. „	9000								
			470	„	1,020	3,8742	0,824	0,6572	0,140	100 : 7,0
	18. „	„								
	19. „	„	1483	„	1,019	12,4255	0,838	2,5864	0,174	100 : 8,5
	20. „	„								
„	*21. „	„								
			268	„	1,031	2,7705	1,034	0,5832	0,218	100 : 8,5
	22. „	„								
	23. „	8900								
	24. „	„	1548	„	1,018	12,7184	0,822	3,053	0,196	100 : 9,6
„	*25. „	8950								

Gesamt-Kot: Trockengewicht 75 g. Bromgehalt: 2,52 g Brom = 11,7 Proz. des verfütterten Broms.

Tabelle X.

Hund IV (Zimtesterdibromid). Futter: Brot und Milch.

Organ	Die zur Analyse angew. Menge in g frisch	Die zur Analyse angew. Menge in g trocken	Wassergehalt %	Cl (absolute Menge) g	Cl %	Br (absolute Menge) g	Br %	ges. Halogen : Br (Molen)	Verteilungsmodul
Blut	10,500	—	—	0,02556	0,243	0,0096	0,091	100 : 14,3	100,0
Darmschleimhaut	12,027	2,579	78,6	0,01065	0,088	0,0096	0,080	100 : 28,5	199,2
Fett	7,844	—	—	0,0014	0,018	0,00	0,00	—	—
Gehirn	15,700	3,219	79,5	—	—	Analyse verloren		—	—
Haut	12,537	5,768	54,0	0,01491	0,120	0,0064	0,051	100 : 16,0	111,9
Knorpel	2,773	1,346	51,6	0,00284	0,103	0,0016	0,051	100 : 20,0	139,9
Knochen	3,300	2,641	20,0	0,00160	0,048	0,00056	0,017	100 : 13,5	94,4
Lunge	12,308	2,739	77,7	0,02201	0,179	0,0080	0,065	100 : 13,9	97,2
Leber	9,366	2,902	69,0	0,00639	0,068	0,0032	0,034	100 : 18,2	127,3
Magenschleimhaut	9,066	1,895	79,0	0,01278	0,141	0,0096	0,106	100 : 25,0	174,8
Muskel	10,000	2,280	77,2	0,00462	0,046	0,0016	0,016	100 : 13,3	93,0
Niere	12,333	2,935	76,2	0,03167	0,257	0,016	0,130	100 : 16,7	116,8

abelle XI.

Hund V. (Sabromin täglich 3,5 g). Futter: Fleisch.

	Datum	Körpergewicht g	Menge d. Harns ccm	Reaktion	sp. Gewicht	Cl (absolute Menge) g	Cl (i. 100 ccm)	Br (absolute Menge) g	Br (i. 100 ccm)	ges. Halogen i. Br (Molen)
Bromfütt. angef.	10. VI.	7300								
	11. „	7500	392	sauer	1,050	1,4640	0,373	0,0627	0,016	100 : 1,9
Blut entnommen	*12. „	7400								
			235	schw. sauer	1,047	0,5006	0,213	0,0451	0,019	100 : 3,8
	13. „	7300								
			250	„	1,053	0,9443	0,378	0,0520	0,021	100 : 2,2
„	*14. „	7350								
			248	„	1,050	0,8374	0,337	0,0729	0,039	100 : 3,7
	15. „	7150								
	16. „	7350	460	sauer	„	1,4938	0,324	0,2547	0,055	100 : 7,0
„	*17. „	7500								
			240	„	„	0,8212	0,342	0,1459	0,061	100 : 7,3
	18. „	„								
	19. „	„	635	„	1,054	1,9781	0,312	0,5385	0,085	100 : 9,0
	20. „	7480								
	21. „	7500								
			265	„	1,045	0,4054	0,153	0,1696	0,064	100 : 15,6
„	*22. „	7300								
	23. „	„								
	24. „	„	781	„	1,046	1,1012	0,141	0,5348	0,068	100 : 17,7
„	*25. „	„								

Gesamt-Kot: Trockengewicht: 89 g. Bromgehalt: 0,261 = 1,8 % des verfütterten Broms.

punkte haben, werden in dem Werke eine erschöpfende und kritische Beleuchtung aller einschlägigen Fragen sowie genügende Literaturangaben finden, um sich weiter orientieren zu können. Es ist gar kein Zweifel, daß das Werk auch anregend wirken wird, bei kontraversen Fragen sind immer die verschiedenen Auffassungen wiedergegeben, Lücken unserer Kenntnisse bloßgelegt.

Zentralblatt für Biochemie und Biophysik 1911, Bd. XI, Nr. 8 (N. F. Bd. II):

Dieses stattliche Werk des bekannten Königsberger Hygienikers stellt sich dar als der allgemeine biologische Teil einer nicht zustande gekommenen IV. Auflage der klassischen „Mikroorganismen" von Flügge. Verf. hat sich der Notwendigkeit, diese ihm von Flügge angebotene IV. Auflage zum Handbuch umzuschaffen, angesichts der inzwischen erschienenen umfassenden Werke von Kolle-Wassermann und Lafar nicht unterziehen wollen, wie mir scheint mit Recht. So hat er es vorgezogen, ein einheitliches Lehrbuch großen Stils zu schaffen, das unter Verzicht auf Beschreibung aller bekannten Mikroben, wie auf hygienische, technische usw. Details die Biologie der Mikroben wiedergeben soll. Nach einer morphologischen Einleitung folgt die Ernährung und der Stoffwechsel, Energiewechsel, Fermente, Gifte und Immunstoffe.

Vorwort

Dieses Buch macht den Anspruch, ein völlig neues und selbständiges Werk zu sein, und ist doch äußerlich betrachtet in Abhängigkeit von einem älteren, den Flüggeschen „Mikroorganismen" entstanden.

Bekanntlich hat Flügge 1886 in seinen „Mikroorganismen", die er als 2. Auflage der 1883 im Handbuche der Hygiene von Ziemssen und Pettenkofer erschienenen „Fermente und Mikroparasiten" bezeichnet hat, zum ersten Male den Versuch gemacht, die damals zwar nicht mehr ganz junge, aber doch erst seit dem Auftreten Pasteurs und R. Kochs mit reichem Inhalt gefüllte Lehre von den Kleinwesen zugleich vom naturwissenschaftlichen und medizinisch-hygienischen Standpunkte aus umfassend und tiefgründig zu bearbeiten. In wie vollständigem Maße ihm das gelungen ist, weiß derjenige zu schätzen, der sich damals in die Wissenschaft einzuarbeiten und darin mitzuarbeiten hatte. Das zeigte sich auch, als wir, d. h. Frosch, E. Gotschlich, Kolle, R. Pfeiffer und ich, 10 Jahre später von Flügge die Neubearbeitung der 3. Auflage übertragen erhielten. Sie war zwar äußerlich stark verändert und auf das Doppelte erweitert, trug aber doch allenthalben noch den Stempel des Flügge-

schen Geistes. Auch dieses Werk hat eine Reihe von Jahren seinen Zweck, eine möglichst vollständige Zusammenfassung des mikrobiologischen Wissens zu liefern, erfüllt.

Als 1902 die Aufgabe an Flügge herantrat, eine 4. Auflage zu veranstalten, lehnte er wegen Überlastung mit anderen Arbeiten jede weitere Beteiligung ab und übertrug mir, der ich schon den größeren Teil der 3. Auflage bearbeitet hatte, die Herausgabe. Ich übernahm sie freudig, obwohl ich mir die Schwierigkeiten, die dabei zu überwinden waren, nicht verhehlte. Die wohl in der Geschichte der Wissenschaften beispiellosen Fortschritte, die das Ende des letzten und der Anfang des neuen Jahrhunderts der Mikrobiologie gebracht hat, machten für die Neubearbeitung eine Änderung des Planes nötig. Es standen zwei Wege offen. Wenn ich das Werk mit den alten Zielen fortsetzen wollte, hätte ich es auf mindestens 4 Bände erweitern und die Hilfe zahlreicher Mitarbeiter in Anspruch nehmen müssen. Ich verzichtete darauf, und zwar zunächst schon aus dem äußeren Grunde, weil zu jener Zeit zwei derartige große Sammelwerke, das eine von Kolle und Wassermann, vorwiegend für Ärzte, und das von Lafar, für Gärungsphysiologen bestimmt, im Erscheinen begriffen waren. Mit ihnen in Wettbewerb zu treten war kaum zweckmäßig. Andererseits verkannte ich nicht, daß solche Sammelwerke doch verschiedene Nachteile haben: sie lassen notwendigerweise die Einheitlichkeit der Auffassung und Darstellung vermissen, geben hier leicht zu viel, da und dort zu wenig. Ich gestehe also, es hatte viel Verlockendes für mich, selbst das ganze Werk zu schreiben. Natürlich mußte ich mich dann wegen der überwältigenden Menge des Stoffes in gewisser Weise bescheiden und konnte das auch ganz gut. Vor allem lag kein Bedürfnis vor, die Einzeldarstellungen der Kleinwesen und ihrer Leistungen, deren Vollständigkeit ja den Hauptwert der Sammelwerke ausmacht, zu wiederholen. Ebenso war es erlaubt, die hygienischen und technischen, diagnostischen und therapeutischen Gesichtspunkte, die heutzutage in allen Lehrbüchern zur Geltung kommen, mehr in den Hintergrund treten zu lassen, und erwünscht, in erster Linie die biologische und pathologische Seite zu berücksichtigen.

Trotzdem ist mir das Werk unter den Händen mehr, als ich dachte, angeschwollen. Ich übergebe hier zunächst den ersten Teil, die all-

gemeine Mikrobiologie, der Öffentlichkeit. Sie behandelt die Lehre vom Stoff- und Kraftwechsel der Kleinwesen, ist von den folgenden Teilen völlig unabhängig und nicht bloß für Ärzte, sondern für alle solche Naturforscher geschrieben, die sich nicht in ihr Sonderfach einspinnen wollen. Sind doch die Leistungen der Kleinwesen einerseits so mannigfaltig und eigenartig, andererseits oft so durchsichtig, daß die Wissenschaft vom Leben in allen ihren Teilen aus ihrer Kenntnis reiche Früchte ziehen kann, aber auch die Chemie alle Ursache hat, sich mit ihnen zu beschäftigen.

Die Handschriften für die folgenden Teile, die Infektions- und Immunitätslehre, sind in der Hauptsache ebenfalls vollendet.

Ich sagte oben, mein Buch mache den Anspruch auf Selbständigkeit. Das heißt natürlich nicht, daß ich die Arbeit meiner Vorgänger gering einschätzte — im Gegenteil verdanke ich ihnen sehr viel —, sondern nur, daß ich bestrebt war, mir möglichst überall durch Zurückgehen auf die Quellen und möglichst oft durch Nachprüfung ein eigenes Urteil zu bilden. Die Laboratoriumserfahrung des einzelnen, mag sie noch so vielseitig sein und sich auf ein halbes Menschenleben voll Arbeit gründen, ist ja freilich bei der heutigen Ausdehnung unseres Faches und der Beschränktheit der in unsern Instituten verfügbaren Mittel und Hilfskräfte kaum mehr als ein Tropfen in dem vollen Becher der Wissenschaft.

Da ich ja auch noch viele andere Dinge zu tun hatte, sind acht Jahre über der Arbeit hingegangen. Ich darf aber wohl sagen, daß sie mir bis zuletzt Freude gemacht hat, und daß ich viel dabei gelernt habe. Hoffentlich geht es anderen bei der Benutzung dieses Werkes ebenso.

Man verübele es mir nicht, daß ich mir einige Mühe gegeben habe, wo angängig Fremdwörter durch deutsche zu ersetzen. Ich sehe nicht ein, warum die wissenschaftliche Sprache, insbesondere der die Ärzte, durchaus ein Kauderwelsch sein soll.

Durch möglichst zahlreiche Verweisungen im Text, denen ein ausführliches Inhalts- und Stichwörterverzeichnis zur Seite steht, glaubte ich die Benutzung des Buches zu erleichtern.

Königsberg, im Oktober 1910.

Kruse.

Inhaltsverzeichnis

Druck von August Pries in Leipzig. 16. 8000. III. 11.

Tabelle XII.

Hund V. (Sabromin.) Futter: Fleisch.

Organ	Die zur Analyse angew. Menge in g frisch	Die zur Analyse angew. Menge in g trocken	Wassergehalt %	Cl (absolute Menge) g	Cl %	Br (absolute Menge) g	Br %	ges. Halogen: Br (Molen)	Verteilungsmodul
Blut	10,500	—	—	0,02365	0,225	0,0168	0,160	100 : 24,7	100,0
Darmschleimhaut	14,322	3,096	78,5	0,01776	0,124	0,0296	0,207	100 : 42,4	171,7
Fett	10,982	—	—	0,00149	0,014	0,03216	0,292	100 : 90,5	406,9
Gehirn	13,132	2,830	78,5	0,0142	0,108	0,0101	0,077	100 : 22,1	89,5
Haut	5,730	3,147	45,1	0,01065	0,186	0,0096	0,168	100 : 28,6	115,7
Knorpel	2,597	1,347	48,2	0,00202	0,078	0,0041	0,196	100 : 47,2	191,1
Knochen	2,380	1,843	22,6	0,00142	10,0597	0,0020	0,084	100 : 35,7	140,5
Lunge	15,800	3,252	79,4	0,02698	0,170	0,0204	0,129	100 : 27,0	109,3
Leber	12,078	3,548	70,6	0,06958	0,058	0,0384	0,318	100 : 71,0	287,5
Magenschleimhaut	13,140	2,500	81,0	0,01598	0,122	0,0296	0,225	100 : 45,1	182,6
Muskel	12,005	2,762	77,0	0,00568	0,047	0,0048	0,040	100 : 27,3	110,5
Niere	11,381	2,684	76,4	0,01882	0,165	0,0232	0,204	100 : 35,4	143,3

Tabelle I.

Blut-Analysen von Hund IV und V.

Datum	Menge des Blutes ccm	Cl (absolute Menge) g	Cl (in 100 ccm) g	Br (absolute Menge) g	Br (in 100 ccm) g	ges. Halogen: Br (Molen)
Hund (Zimtesterdibromid) IV.						
12. XI.	10,3	0,0284	0,276	0,0024	0,023	100 : 3,6
14. "	10,0	0,0270	0,270	0,0048	0,048	100 : 7,3
17. "	10,1	0,0261	0,258	0,0072	0,071	100 : 10,9
21. "	10,0	0,0258	0,258	0,0078	0,078	100 : 11,9
25. "	10,0	0,0256	0,256	0,0096	0,096	100 : 14,3
Hund (Sabromin) V.						
12. "	10,3	0,0279	0,271	0,0037	0,036	100 : 5,5
14. "	10,5	0,0274	0,261	0,0054	0,051	100 : 8,1
17. "	10,1	0,0259	0,256	0,0088	0,087	100 : 13,1
21. "	10,0	0,0249	0,249	0,0104	0,104	100 : 15,6
25. "	10,0	0,0226	0,226	0,0168	0,168	100 : 24,7

Tabelle XIV.

Hund VI (69 g Zimtesterdibromid in 9 Tagen), Anfangsgewicht 20 Kilo, Endgewicht 18 Kilo. Futter: Fleisch.
Tod durch Verblutung 8 Tage nach der letzten Bromgabe.

Organ	Die zur Analyse angew. Menge in g		Wasser-gehalt %	Cl (absolute Menge) g	Cl %	Br (absolute Menge) g	Br %	ges. Halogen : Br (Molen)
	frisch	trocken						
Blut	—	—	—	Brombestimmung ungenau.			—	100 : >20
Darmschleimhaut	12,000	2,510	79,0	0,00891	0,074	0,0136	0,113	100 : 40,4
Gehirn	12,256	2,591	78,9	0,01122	0,092	0,0099	0,081	100 : 23,0
Haut	13,647	6,722	50,7	0,01136	0,087	0,0080	0,059	100 : 23,8
Knochen	4,520	—	—	0,00355	0,078	0,0026	0,059	100 : 23,5
Knochenmark	2,376	—	—	0,00163	0,069	0,0012	0,047	100 : 23,3
Lunge	10,560	2,096	80,1	0,01392	0,132	0,00704	0,067	100 : 18,3
Leber	13,235	3,352	74,6	0,00781	0,059	0,0144	0,109	100 : 45,0
Magenschleimhaut	11,901	2,380	80,0	0,01207	0,102	0,0096	0,081	100 : 26,1
Muskel	11,514	2,871	75,9	0,00554	0,048	0,0035	0,031	100 : 22,0
Milz	11,700	2,533	78,3	0,01122	0,096	0,01152	0,098	100 : 31,3
Fett	20,33	—	—	0,0048	0,024	0,0012	0,006	100 : 10,0

wie bei Hund III liegt wohl nicht an der Höhe der Brom-Dosis, sondern daran, daß bei Hund V nicht eine Nephritis die Ausscheidung des Gesamt-Halogens beeinträchtigte.

Beim Bromgehalt der Organe (Tabelle XII) fällt auf, daß das Blut von Hund V reicher an Brom ist als das des Hundes III, obwohl bei diesem die Bromdosis größer war. Wahrscheinlich lag bei dem nierenkranken Tier am letzten Lebenstag die Resorption darnieder. Unterhautzellgewebe und Leber, die beiden Hauptablagerungsstätten des Sabromins, sind entsprechend der kleineren Dosis bei Hund V nicht so stark gefüllt, wie bei Hund III. Das Verhältnis Brom : Gesamt-Halogen aber zeigt bei den beiden Hunden die größte Ähnlichkeit. (Siehe Tabelle XIII.)

Die in zwei- oder dreitägigen Abständen vorgenommenen Halogenbestimmungen im Blut der Hunde IV und V sollten ein Bild der Chlorverdrängung bzw. der Brom-Anhäufung bei Fütterung gleicher Brommengen in den beiden organischen Präparaten geben. Aus den angegebenen Gründen sind die Zahlen zum Vergleiche nicht verwertbar. Wenn man den Anteil des Broms vom Gesamt-Halogen im Blut und Harn vergleicht, so findet man ähnlich wie bei unsern Kaninchen-Versuchen mit Bromnatrium stets einen etwas höheren Bromgehalt im Blut als im Harn (mit alleiniger Ausnahme der Blutanalyse bei Hund V am 21. XI., wo die Werte in Blut und Harn gleich sind).

Das letzte Versuchsprotokoll (siehe Tabelle XIV) bringt die Halogenverteilung in den Organen eines Hundes von etwa 19 kg, der an sieben aufeinander folgenden Tagen je 9 g, am achten Tage, als die Ataxieerscheinungen deutlich waren, 6 g Zimtesterdibromid zu seiner Fleischnahrung erhielt. Vom neunten Tage an wurde die Bromfütterung ausgesetzt, die Vergiftungssymptome dauerten noch vier Tage an, und acht Tage nach der letzten Bromgabe wurde das Tier durch Verbluten getötet. Die letzten drei Tage fieberte es hoch (Temperaturen bis 40,8), hatte reichlich Eiweiß im Harn, lag apathisch auf der Seite, und über den ganzen Lungen waren auskultatorisch starke Rasselgeräusche wahrnehmbar. Die Sektion ergab eine allgemeine Bronchitis und Bronchopneumonie und parenchymatöse Nephritis.

Es muß dahingestellt bleiben, ob die Pneumonie mit der Bromintoxikation im Zusammenhang stand. Jedenfalls ist es auffällig, daß auch Nencki und Schoumow-Simanowski vom Zugrundegehen eines ihrer Bromhunde an Pneumonie berichten, und daß wir auch bei Kaninchen nach längeren Bromdarreichungen öfter Pneumonien fanden.

Die Ausscheidung im Harn wurde in diesem Versuche nicht regelmäßig, sondern nur in einigen Proben kontrolliert. Als die Vergiftungserscheinungen auf der Höhe waren, betrug das Verhältnis Gesamt-Halogen : Brom (nach Molen) = 100 : 32, in der letzten Harnportion vor dem Tode noch 100 : 19. Im Kot wurden im ganzen 3,5 g Brom, d. h. etwa 11 Proz. des verfütterten Broms ausgeschieden. Der hohe Bromgehalt der Darmschleimhaut zeigt hier deutlich, daß der Darm an der Ausscheidung des resorbierten Broms stark beteiligt war, und daß der Schluß, daß 11 Proz. des Broms unresorbiert mit dem Kot abgingen, unberechtigt wäre.

Leider wurde bei der Blut-Analyse die Brombestimmung versehentlich zu früh abgebrochen. Der gefundene Wert Gesamt-Halogen : Brom 100 : 20 muß deshalb etwas zu niedrig sein. Der wahre Wert dürfte etwa auf 100 : 25 zu schätzen sein, wie sich aus den in Gehirn und Muskel sowie den im Harn gefundenen Zahlen schließen läßt. Die Verteilung ist im ganzen der bei Hund IV gefundenen ähnlich, obwohl schon acht Tage seit der letzten Bromaufnahme verstrichen sind. Deutlicher tritt nur in diesem Versuch hervor, daß bei der Verabreichung von Brom in Form des Zimtesterbromids die Leber in beschränktem Maße die Rolle eines Bromdepots übernehmen kann.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Für die Bromverteilung nach Bromnatrium wurden die Resultate von Nencki und Schoumow-Simanowski im ganzen bestätigt: Die in der Norm an Chlor reichsten Organe sind besonders bromreich. Wenn die letzte Bromgabe nur etwa 24 Stunden vor dem Tode erfolgt ist, so steht im prozentischen Bromgehalt das Blut weit voran. Das Verhältnis Brom : Gesamthalogen ist mit wenigen Ausnahmen (Knochenmark und Fett) ebenfalls im Blut am höchsten und in Serum und Köperchen annähernd gleich (in Übereinstimmung mit Befunden von Bönniger[1]).

2. Zimtesterdibromid leistet hinsichtlich der Bromanhäufung und Chlorverdrängung im Blut sowie hinsichtlich der physiologischen Wirkung annähernd das gleiche wie Bromnatrium, auf die gleiche Bromdosis berechnet. Die Brom-Ausscheidung im Harn verläuft ähnlich wie bei Bromnatrium, doch wird früher ein größerer Anteil Brom im Vergleich zum Gesamthalogen ausgeschieden, ein kleiner Teil des Broms erscheint im Harn in organischer Bindung.

1) M. Bönniger, Ztschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 4. 414. 1907 und 7. 556. 1909.

Im Kot findet sich ein beträchtliches Quantum Brom wieder, das zum Teil durch die Darmschleimhaut ausgeschieden ist. Die Bromverteilung in den Organen ist ähnlich wie nach Bromnatrium. Das Blut hat meistens den größten prozentischen Bromgehalt und fast ausnahmslos das größte Verhältnis Brom : Gesamt-Halogen. Dies Verhältnis ist in den Blutkörperchen größer als im Serum. Das Gehirn enthält das Brom ganz oder fast ganz in Ionenform. Die Leber kann in beschränktem Maße Bromdepot werden.

3. Sabromin bewirkt — auf gleiche Bromdosis berechnet — einen weit geringeren Bromgehalt des Bluts und die physiologische Bromwirkung läßt sich am Tier erst mit Dosen hervorrufen, nach denen eine Schädigung der Nieren auftritt. Die Resorption des Sabromins ist eine gute.

Die Brom-Verteilung unterscheidet sich prinzipiell von der nach den beiden anderen Präparaten. Unterhautzellgewebe und Leber werden die hauptsächlichen Bromdepots. Das Blut steht im prozentischen Bromgehalt nicht obenan. Das Verhältnis Brom (anorganisches + organisches Brom): Gesamt-Halogen ist im Blut (und Gehirn) sogar am kleinsten von allen Organen, in den Körperchen erheblich größer als im Serum. Im Harn findet sich nur wenig Brom in organischer Bindung, im Gehirn kein organisch gebundenes Brom oder nur Spuren davon.

4. Die Lipoidlöslichkeit eines organischen Brompräparats läßt keine Schlüsse auf die Verteilung im Organismus zu.

Nutzanwendungen für die Bromtherapie.

Nach den Tierversuchen entspricht das Zimtesterbromid den Anforderungen, die von Wyß und Ulrich an ein organisches Brompräparat gestellt haben: Es enthält reichlich Brom (48 Proz.), bewirkt annähernd die gleiche Bromanreicherung bzw. Chlorverdrängung in den Organen und zeigt keine schädlichen Nebenwirkungen. Es gelingt auch, wie der Versuch am Hund IV zeigt, durch reichlichere Salzzufuhr die Bromanhäufung zu beschränken, was in Fällen von beginnendem Bromismus von Wichtigkeit werden kann.

Inwieweit den Resultaten der Tierversuche die therapeutischen Wirkungen am Menschen entsprechen, müssen die Prüfungen, die seit einigen Monaten im Gange sind, lehren. Der Geschmack ist nicht so indifferent wie der des Sabromins, das Präparat hat vielmehr einen geringen aromatischen Nachgeschmack nach Zimtester.

Für die Sabromintherapie mahnen die Tierversuche zur Vorsicht in der Anwendung großer Dosen mit Rücksicht auf die beobachteten Nierenschädigungen. Sie weisen ferner auf die Vorzüge aber auch auf die Gefahren hin, die in der Anlage von Bromdepots im Körper liegen. Garantieren solche Depots auf der einen Seite eine länger andauernde Wirkung auch nach Aussetzen des Mittels, so kann durch sie andererseits die Gefahr des Bromismus gesteigert werden, sobald Behinderungen der Ausscheidung eintreten. Endlich führen die Versuche zu folgender grundsätzlich wichtigen Erwägung, die natürlich voraussetzt, daß die Verteilungsgesetze beim Menschen nicht wesentlich andere sind als beim Hunde: Wenn bei der Wirkung der Brompräparate die Chlorverdrängung oder die Anhäufung von Bromionen das wesentliche ist, so muß das Sabromin dem Bromnatrium nachstehen. Leistet aber das Sabromin, wie in den bisherigen Mitteilungen aus Uchtspringe und Wuhlgarten behauptet wird, auf gleichen Bromgehalt berechnet, das gleiche oder mehr als Bromnatrium, so muß ihm noch eine besondere Wirkung zukommen, die nicht auf einer Speicherung von organischem Brom im Gehirn beruhen kann. Man könnte etwa an eine Spezialwirkung des sich abspaltenden Broms denken.

Dieser Widerspruch zwischen Theorie und Praxis fordert zunächst zu einer Nachprüfung der therapeutischen Resultate auf, wobei die Halogenverteilung im Blute oder wenigstens im Magensaft zu kontrollieren wäre. Dann erst wird man zu klarerer Einsicht darüber kommen, welche Momente für die therapeutische Bromwirkung von Bedeutung sind, und man wird für die Auswahl organischer Präparate, falls sie überhaupt angezeigt sind, durch das gleichzeitige Studium der Verteilung im Tierkörper und der therapeutischen Wirkung am Epileptiker neue Gesichtspunkte gewinnen.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalziumsalze.

Von

Dr. **Richard Chiari** und Dr. **Hans Januschke.**

In der Wiener Klinischen Wochenschrift (1910, Nr. 12) haben wir über Versuche berichtet, welche zeigen, daß seröse Pleuraergüsse und Schleimhautschwellung bei verschiedenen Tieren durch subkutane Injektion von Kalziumsalzen in ihrer Entstehung gehemmt werden können. Die vorliegende Arbeit behandelt dieses Thema in erweitertem Umfang auf Grund neuer, ergänzender Versuche.

Wir gingen von Beobachtungen A. E. Wrights[1]) aus. Derselbe hat in seinen Arbeiten über die fördernde Wirkung der Kalksalze auf die Blutgerinnung auch über Heilerfolge berichtet, welche er bei Urtikaria nach Injektion von Tetanus- und Diphtherieantitoxin[2]) durch Verabreichung von Kalksalzen erzielte. Er setzt diese Urtikariaformen, sowie auch jene nach Genuß von Fruchtsäuren in innige Beziehung zu einer Kalkverarmung und dadurch herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Ferner hat Wright gesehen, daß auch die lokalen Ödeme der Haut, welche nach Einspritzung von virulenten Typhuskulturen (beim Pferd), sowie von abgetöteten Kulturen (beim Menschen) an der Injektionsstelle entstehen, durch Darreichung von Kalziumchlorid hemmend beeinflußt werden können.

Diese Hemmung, bei welcher abgesehen von dem Gerinnungs-

---

1) A. E. Wright, Lancet, 19. Sept. 1896, S. 807.
2) A. E. Wright, Lancet, 18. Janauar 1896, S. 153.

Permeabilität der Gefäßwände eine Rolle spielen dürfte, erscheint uns von weitreichender physiologischer Bedeutung. Wir denken dabei an die Ausführungen von Curt Herbst[1]), daß die Kittsubstanz gewisser tierischer Gewebszellen durch Kalkentziehung verbreitert und gelockert und durch Kalkanreicherung wieder verschmälert und gefestigt werden kann.

Auf Grund dieser Vorstellung versuchte der eine von uns (Hans Januschke) gelegentlich einer experimentellen Analyse der Jodwirkungen im tierischen Organismus, ob es gelänge, die durch schwere Jodvergiftung bei Hunden entstehenden Pleuraergüsse durch Kalkinjektionen zu hemmen, also gewissermaßen die Gefäßwände durch Kalkzufuhr abzudichten.

Diese Versuche fielen positiv aus. Wenn man Hunden 0.8 g Jodnatrium pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injiziert, so sterben die Tiere binnen 12 bis 36 Stunden unter den Erscheinungen einer zentralen Lähmung[2]). Bei der Sektion findet man regelmäßig reichliche Pleuraexsudate, häufig mit Lungenödem und Hydroperikard verbunden. Es zeigte sich nun, daß die Entstehung dieser Ergüsse in der Tat vollständig verhindert werden kann, wenn man den Hunden während der Vergiftungsdauer Kalziumchlorid subkutan injiziert. (Versuchsprotokoll siehe unten).

Die Vorstellung, daß die Gefäßpermeabilität mit dem Kalkgehalt innig zusammenhängt, wird durch Befunde ergänzt, welche der andere von uns (Richard Chiari) erhoben hat. Wenn wir im vorstehenden angenommen haben, daß Kalkanreicherung die Durchlässigkeit der Gefäße vermindert, so sprechen die Untersuchungen Chiaris[3]) dafür, daß Kalkentziehung die Durchlässigkeit der Gefäßwände erhöht. Es zeigte sich nämlich, daß die Einverleibung von kalkfällenden Substanzen (Natriumsulfat, -tartrat, -oxalat) in den Darm Hand in Hand mit starkem Flüssigkeitserguß eine reichliche Ausfuhr von Kalk bewirkt. An dem Verlust von Kalziumionen sind sicher auch die in der Darmwand gelegenen Blutgefäße beteiligt, und die dadurch erhöhte Permeabilität der Gefäßwände gestattet einen reichlichen Übertritt von Flüssigkeit in die Drüsenzellen. Dieser Vorgang bedingt, abgesehen von der Reizung durch die verwendeten Salzvermögen des Blutes ein besonderer Einfluß des Kalziums auf die

1) Curt Herbst, Archiv f. Entwicklungsmechanik, 9, S. 424.

2) R. Boehm, Schmiedebergs Archiv Bd. 5, S. 329. 1876.

3) Richard Chiari, Schmiedebergs Archiv, Bd. 63, S. 434, 1910.

lösungen, die besonders starke Sekretion der Darmdrüsen [1]). Derselbe Vorgang dürfte auch bei der speicheltreibenden Wirkung der Oxalsäure, welche R. Koch [2]) beschrieben hat, eine wesentliche Rolle spielen.

Diese beiden Versuche veranlaßten uns, ganz allgemein die Wirkung der Kalksalze auf verschiedenartig erzeugte Transsudation oder Exsudation im tierischen Organismus zu prüfen.

I. Versuche an der Pleura.

Durch intravenöse Injektion von Jodnatrium [3]) oder von Thiosinamin [4]) bei Hunden, sowie durch subkutane Injektion von Diphtherietoxin bei Meerschweinchen werden mit großer Regelmäßigkeit Pleura- und Herzbeutelergüsse erzeugt, des öfteren auch Lungenödem. Die Wirkung der Kalksalze auf die Entstehung dieser Ergüsse zeigen folgende Versuchsprotokolle:

1. Jodnatrium. Einem weiblichen Hund von 5.5 kg Körpergewicht wurden um 6 Uhr 40 Minuten abends in Äthernarkose 4.4 g NaJ in 10 proz. Lösung in eine Vena femoralis langsam injiziert. Gleich darauf erhielt der Hund 10 ccm einer 10 proz. $CaCl_2$-Lösung (1 g $CaCl_2$) subkutan. Am nächsten Tage bekam der Hund noch zweimal je 5 ccm der 10 proz. $CaCl_2$-Lösung (0.5 g CaC_2l), und zwar um 10 Uhr vormittags und um 1 Uhr nachmittags. Unter zunehmender Schwäche trat gegen 4 Uhr nachmittags der Tod ein. Bei der Sektion erwiesen sich Pleura und Perikard trocken, auch fehlte das Lungenödem.

2. Thiosinamin. Ein Hund von 5.3 kg Körpergewicht erhielt um 5 Uhr 15 Minuten nachmittags in Äthernarkose 0.7 g Thiosinamin in 10 proz. Lösung intravenös (0.13 g pro kg); um 5 Uhr 45 Min. bekam er 5 ccm einer 10 proz. Kalziumlaktatlösung (0.5 g) subkutan und um 6 Uhr 45 Min. noch 15 ccm davon. Um 6 Uhr wurden einem zweiten Hunde von 12.9 kg Körpergewicht 1.5 g Thiosinamin in 10 proz. Lösung intravenös injiziert (0.11 pro kg). Dieses Tier erhielt keinen Kalk. Am folgenden Tage morgens bekam der kleine Hund um 9 Uhr 15 Min. nochmals 10 ccm Kalziumlaktatlösung subkutan. Am Abend dieses Tages waren beide Hunde moribund und wurden um 6 Uhr 30 Min. durch Chloroform getötet. Die Sektion ergab beim Kontrollhunde reichliches, doppelseitiges Pleuraexsudat, Hydroperikard und Lungenödem, während die Ergüsse bei dem mit Kalk behandelten Tiere vollständig fehlten.

---

1) Auf die besondere Beziehung zwischen Flüssigkeitsansammlung im Darm und kalkfällenden Substanzen haben schon Wallace u. Cushny, allerdings von einem anderen Gesichtspunkt aus, hingewiesen. Americ. Journal of Physiology, 1898, Bd. 1, S. 411.

2) R. Koch', Schmiedebergs Archiv Bd. 14, S. 153. 1881.

3) R. Böhm, loc. cit.

4) Karl Lange, Über das Verhalten der Schwefelharnstoffe. Inaug.-Diss. Rostock 1892.

3. Diphtherietoxin (trockenes Präparat der Höchster Farbwerke). Von acht Meerschweinchen von 300 bis 370 g Körpergewicht erhielten vier um 2 Uhr 45 Min. nachmittags 1 ccm 5 proz. $CaCl_2$-Lösung subkutan; um 4 Uhr 15 Min. nachmittags wurde allen Tieren je 0.6 ccm einer 1 pro mill. Diphtherietoxinlösung subkutan injiziert. Die Kalktiere bekamen um 7 Uhr 10 Min. nachmittags nochmals je 1 ccm der Kalziumlösung. Am nächsten Tage wurde die Kalziuminjektion um 9 Uhr 35 Min. vormittags und um 1 Uhr 15 Min. nachmittags wiederholt. Der Tod erfolgte bei einem Kontrolltier um 12 Uhr 30 Min. mittags, bei den anderen Tieren in der Zeit von 2 Uhr 30 Min. bis 5 Uhr 30 Min. nachmittags. Während die vier Kontrolltiere reichliche Ergüsse in den Pleurahöhlen und im Pericard hatten, erwiesen sich diese bei den vier mit Kalk behandelten Tieren vollständig trocken.

Die geschilderten Versuche zeigen, daß Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin bei Tieren, welchen Kalziumsalze injiziert wurden, keine Pleuraergüsse erzeugen, im Gegensatz zu den Kontrolltieren.

II. Versuche am Kaninchenauge.

Nach den an der Pleura gewonnenen Resultaten versuchten wir, ob auch ödematöse Schwellungen von Schleimhäuten durch Kalk gehemmt werden könnten. Wir wählten zn diesem Zwecke die Entzündung der Konjunktiva am Kaninchenauge, welche nach Instillation von Senföl oder von Abrinlösung in den Bindehautsack eintritt.

Auch hier erzielten wir unzweideutige Erfolge. Zunächst schildern wir den gewöhnlichen Verlauf solcher Entzündungen.

1. Senfölversuch.

Kaninchen 1700 g schwer.

6 Uhr 6 Min. p. m. ein Tropfen Senföl in den rechten Bindehautsack (Lidkrampf, Schleimhautrötung).

6 Uhr 20 Min. Sehr starke allgemeine Schwellung der Konjunktiva bulbi et palpebrae; infolgedessen Lider abstehend, beim Auseinanderziehen derselben das Auge fast vollständig verdeckt.

6 Uhr 30 Min. bis 6 Uhr 45 Min. Die Lider sind maximal geschwollen und zu prallen Wulsten verdickt, welche beim Auseinanderziehen das Auge ganz verdecken.

Dieser Zustand hält viele Stunden an und zeigt selbst nach 24 Stunden noch keine deutliche Rückbildung.

2. Abrinversuch.

Kaninchen 1800 g schwer.

1 Uhr p. m.
1 Uhr 5 Min.
1 Uhr 10 Min. } je ein Tropfen einproz. Abrinlösung in den rechten Bindehautsack.

6 Uhr p. m. Auge normal.

Am nächsten Tag morgens starke Rötung und ödematöse Schwellung der Konjunktiva des rechten Auges; dieselbe hält mehrere Tage an.

Ganz anders gestaltet sich jedoch der Verlauf, wenn man die Tiere mit Kalk vorbehandelt.

1. Senfölversuch.

Kaninchen 1500 g schwer.

2. III. 12 Uhr m. bis 2 Uhr 45 Min. p. m. je 4 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung (0,2 g) subkutan.
4 Uhr 14 Min. p. m. Linkes Auge ein Tropfen Senföl (Lidkrampf, Schleimhautrötung).
4 „ 23 „ 2 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung subkutan.
4 „ 44 „ Noch keine merkliche Schwellung.
4 „ 50 „ Unteres Lid leicht chemotisch.
5 „ Konjunktiva vorne und unten leicht chemotisch; oberes Lid und hinterer Abschnitt des unteren Lides nicht geschwollen.
6 „ 45 Min. Ödem nicht wesentlich gewachsen, Auge vollständig offen.
4 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung subkutan.
3. III. 9 Uhr 30 Min. a. m. Schwellung der Konjunktiva des linken Auges verschwunden.
10 Uhr. 4 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung subkutan.
10 „ 40 Min. Rechtes Auge zwei Tropfen Senföl.
11 „ 50 „ Verschwindend geringe Schwellung, vorne und unten.
1 Uhr nachm. keine wesentliche Änderung. 2 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung subkutan.
5 Uhr 25 Min. keine Änderung.

2. Abrinversuch.

Kaninchen 1400 g.

1. XII. 5 Uhr bis 7 Uhr p. m. je 4 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung subkutan.
7 Uhr
7 „ 5 Min. } je ein Tropfen einproz. Abrinlösung in das
7 „ 10 „ } rechte Auge.
2. XII. 8 Uhr a. m. leichte Rötung der Konjunktiva, kein Ödem. 4 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung subkutan.
12 Uhr m. keine Änderung.

Diese Versuche zeigen also, daß die entzündliche Reizung mittels Senföl oder Abrinlösung an der Bindehaut der mit Kalk angereicherten Tiere nur eine minimale oder gar keine Schwellung hervorruft im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Um zu erfahren, wie rasch die schützende Wirkung des Kalziums eintritt, injizierten wir Kaninchen in kurzen Pausen fort-

gesetzt kleine Dosen von $CaCl_2$ intravenös; z. B.: Bei einem 2200 g schweren Tier wurde im Laufe von vier Stunden 0,8 g $CaCl_2$ in 3 proz. Lösung gegeben; alle fünf bis zehn Min. 0,8 bis 1,0 ccm der Lösung. Hier trat die Exsudathemmung erst nach zwei bis drei Stunden deutlich hervor.

Wie lange hält nun der Entzündungsschutz des Kalziums an?

Ein Kaninchen, das binnen 24 Stunden viermal 4 ccm 5 proz. $CaCl_2$-Lösung subkutan erhalten hatte, reagierte zunächst auf die Senfölinstillation in das rechte Auge gar nicht. Nach weiteren 24 Stunden aber, während welcher das Tier kein Kalziumchlorid mehr bekam, reagierte das linke Auge auf Senföl mit einer deutlichen Chemosis.

Wir prüften ferner den Einfluß verschiedener Kalksalze auf die Senfölentzündung des Kaninchenauges. Wir verwendeten dabei stets Mengen, welche den gleichen Gehalt an Kalzium hatten, wie unsere gewöhnlichen Dosen von 4 ccm fünfproz. $CaCl_2$-Lösung. Wir verabreichten vom Kalziumlaktat 4 mal 4 ccm einer 13proz. Lösung, vom Acetat 4 mal 6 ccm einer fünfproz. Lösung, vom Glyzerinphosphat 4 mal 9 ccm einer 4,5proz. Lösung und vom Nitrat 4 mal 4 ccm einer 7,5proz. Lösung. Dabei zeigte es sich, daß die exsudathemmende Wirkung dieser verschiedenen Kalksalze niemals so vollständig und verläßlich eintrat wie beim Chlorid. Am nächsten kam dem letzteren das Kalziumlaktat.

Von Interesse erschien uns noch die Frage, ob die Exsudathemmung eine ganz spezifische Wirkung des Kalziums ist oder ob dasselbe durch das nahe verwandte Strontium ersetzt werden kann, wie dies bei manchen anderen Organfunktionen, z. B. beim oxalsäure-vergifteten Froschherzen möglich ist[1]). Die daraufhin mit dem Chlorid des Strontiums angestellten Versuche führten zu dem Ergebnis, daß Strontium keine entzündungshemmende Wirkung entfaltet.

Läßt sich nun die exsudathemmende Wirkug des Kalziums in der Tat im Sinne Wrights zur gesteigerten Gerinnbarkeit des Blutes in Beziehung bringen?

Um diese Frage zu entscheiden, injizierten wir einem mit Kalk vorbehandelten Kaninchen 60 mg Hirudin intravenös. Zwei Stunden

1) Hans Januschke, Schmiedebergs Archiv, Bd. 61 S. 363, 1909.

später wurde Senföl in das rechte Auge instilliert. Die ödemantöse Schwellung der Bindehaut blieb vollständig aus, obwohl das Blut des Tieres vier Stunden nach der Hirudininjektion noch starke Gerinnungsverzögerung zeigte. Daraus folgt, daß bei der exsudathemmenden Wirkung des Kalziums die Gerinnbarkeit des Blutes keine Rolle spielt.

Dagegen findet unsere Vorstellung, daß Kalziumsalze die Gefäßwände abdichten, eine Stütze in den Tatsachen der Colloidchemie, daß Kalziumsalze auf verschiedene Colloide (Laugenglutin [1]), Lipoide [2]), Knorpel [3]), Fibrin [4])) in hohem Grade entquellend resp. fällend wirken.

Wenn wir die Ergebnisse der vorstehenden Versuche kurz wiederholen, so ist es gelungen, einerseits die Pleuraergüsse durch Vergiftung mit Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin bei Hunden und Meerschweinchen und andererseits das entzündliche Ödem der Konjunktiva des Kaninchenauges nach Senföl und Abrininstillation durch genügende Anreicherung des Organismus mit Kalziumsalzen ganz zu verhindern oder sehr abzuschwächen.

Die intensivste hemmende Wirkung entfaltet das Kalziumchlorid, diesem steht am nächsten das Laktat.

Die exsudathemmende Wirkung der Kalksalze kommt bei intravenöser Injektion nach drei Stunden zustande und ist nach subkutaner Injektion nach 24 Stunden wieder verschwunden; sie ist von der gerinnungsfördernden Wirkung der Kalksalze unabhängig.

Die geschilderten Versuche scheinen uns nicht nur theoretisch interessant zu sein, sondern lassen vielleicht auch günstige Erfolge am Krankenbett erwarten.

Wright [5]) und andere haben gezeigt, daß Kalkmedikation bei Hautaffektionen (Urtikaria, Serumexanthemen, Typhoidvakzination)

1) Pauli u. Handovsky, Biochem. Zeitschrift B. 24 S. 261, 1910.

2) Porges u. Neubauer, Biochem. Zeitschrift B. 7. S. 152, 1908.

3) Krasnogorski, Jahrb. f. Kinderheilk., 1909, XX H. 5.

4) Martin Fischer u. Gertrude Moore, Bioch. Zentralbl. 1910, Bd. IX S. 616.

5) Wright, loc. cit.

eine Heilwirkung entfalten kann. Unsere Versuche ermutigen zur Anwendung der Kalkbehandlung bei Trans- und Exsudationen auch in anderen Organen. So konnten wir zum Beispiel bei Heuschnupfen und anderen mit starker Sekretion verbundenen Rhinitiden beobachten, daß interne Verabreichung von 3—4 g Kalzium lacticum pro die durchschnittlich binnen zweier Tage die Sekretion stark verminderte oder aufhob. Andererseits konnten wir bei jodempfindlichen Individuen durch die gleiche Gabe von Kalzium lacticum den Ausbruch der typischen Vergiftungserscheinungen (Jodschnupfen, Bindehautkatarrh und Kehlkopfkatarrh) verhindern.

VIII.

Aus der medizinischen Klinik zu Göttingen.

Die Konzentrationsarbeit der Niere.

(Nach gemeinschaftlich mit F. Stromeyer, E. Eskuchen und weiland H. Müller ausgeführten Untersuchungen.)

Von

L. Lichtwitz.

Die Funktion der Niere, osmotische Arbeit zu leisten, und der Streit der Meinungen, der um die Erkenntnis des Geschehens bei dieser Verrichtung, um die Gültigkeit der Auffassung von C. Ludwig oder R. Heidenhain geführt wurde, ist in diesem Archiv auch in den letzten Jahren so eingehend erörtert worden, daß der Stand der Frage nicht nochmals diskutiert zu werden braucht.

Die Untersuchungen, über die hier berichtet werden soll, nahmen ihren Ausgang von einem Fall von Diabetes insipidus.

Es handelte sich um ein 14jähriges Mädchen, das in ihrem körperlichen und seelischen Verhalten keine Besonderheiten bot, an großem Durst litt und während der Beobachtung tägliche Harnmengen von 4—7 Litern produzierte. Die Patientin wurde bei konstanter Kost, konstanter Flüssigkeitszufuhr und in Bettruhe gehalten. Der Harn wurde an den Versuchstagen von 9 Uhr a. m. bis 6—8 Uhr p. m. in stündlichen Intervallen entleert. Es wurde Menge, spez. Gewicht, Δ gemessen, N nach Kjeldahl, Cl nach Volhard, P_2O_5 durch Titration mit Uranylazetat bestimmt. (Immer Doppelbestimmungen.) In Tabelle I sind die Tagesausscheidungen zuzusammengestellt.

Am 7. Tage, nachdem sich die Patientin auf die Kost eingestellt hatte, begannen die Versuche. Der Krankheitsfall charakterisierte sich als echter Diabetes insipidus dadurch, daß auch durch größere Gaben von NaCl die Konzentration des Chlorions nicht anstieg, die von 0,04 bis 0,168 Proz. schwankte. Der Gefrierpunkt bewegte sich im Durchschnitt der Bestimmungen je eines Tages zwischen 0,280 und 0,415°.

Am 20. I. wurden 12,0 NaCl gereicht, das zum Teil erbrochen wurde, am 21. I. 10,0 NaCl.

Tabelle I[1]).

Datum	Menge	Spez. Gew.	Δ	Cl		P_2O_5		N		Bemerkungen
				%	g	%	g	%	g	
15. I.	5600	1005	—	0,135	7,411	—	—	—	—	
16. „	5850	1005	—	0,107	6,223	0,050	2,925	0,200	11,96	
17. „	7440	1005	0,195	0,097	7,202	0,045	3,335	0,192	14,32	
18. „	6110	1005	0,162	0,071	4,332	0,054	3,318	0,221	13,47	
19. „	5420	1004	0,370	0,048	2,594	0,061	3,320	0,235	12,74	
20. „	6230	1004	0,240	0,050	3,091	0,046	2,881	0,208	12,98	
21. „	6385	1006	0,345	0,113	7,205	0,049	3,128	0,224	14,31	12,0 g NaCl z. T. erbrochen
22. „	5988	1006	0,291	0,114	8,596	0,048	2,884	0,195	11,70	10,0 NaCl + 200 Wasser
23. „	4360	1005	0,350	0,113	4,946	0,063	2,725	0,275	11,99	
24. „	5820	1006	0,300	0,086	4,952	0,064	3,710	0,235	13,69	
25. „	5351	1007	0,301	0,060	3,001	0,073	3,902	0,226	12,07	10,0 g Na_2HPO_4
26. „	5660	1006	0,280	0;070	3,974	0,060	3,379	0,221	12,52	
27. „	5683	1005	0,413	0,056	3,163	0,055	3,116	0,345	19,59[1])	20,00 Harnstoff
28. „	4260	1007	0,340	0,067	2,840	0,075	3,178	0,309	12,88	
29. „	5620	1005	0,258	0,071	3,985	0,060	3,371	2,478	13,93	
30. „	5396	1006	0,382	0,169	9,101	0,060	3,245	0,226	12,17	10,0 g NaCl 10—12 u. 2—4 Wärme
31. „	4240	1007	0.358	0,106	4,510	0,063	2,687	0,273	11,58	
1. II.	4450	1007	0,350	0,082	3,629	0,068	3,026	0,283	12,60	
2. „	5383	1006	0,357	0,146	7,875	0,055	2,984	0,234	12,60	10,0 g NaCl 11—1 und 4—6 Wärme
3. „	6211	1006	0,374	0,145	9,030	0,056	3,455	0,207	12,88	10,0 g NaCl Liqu. Kal. acet.
4. „	5062	1006	0,353	0,169	8,529	0,061	3,089	0,221	11,20	10,0 g NaCl Calomel

In den 4 Versuchen (Tab. II—V) schwankt Δ von 0,230—0,800°, die Konzentration des Chlors von 0,041—0,183 Proz., die des Phosphats von 0.032—0,185 Proz., die des N von 0,132—0,800 Proz. Die Konzentration des Chlorions im Harn blieb also stets hinter der des normalen Blutserums zurück, dessen Wert 3,565—3,659 auf 1000 Ge-

1) Von den hier in Tabellenform mitgeteilten Versuchen sind 7 in den Verhandl. d. XXVIII. D Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1910, als Curven wiedergegeben.

2) Der Wert ist zu klein, weil die N-Analyse von Stunde 5—6 verloren gegangen ist.

wichtsteile Serum beträgt[1]). Die Konzentration des Phosphats und des N erreichte gelegentlich eine solche Höhe, daß die Ausscheidung der Tagesmenge dieser Stoffe mit ca. 1500 ccm Wasser, also nur wenig mehr als der normalen Menge, erfolgen konnte.

Es ließ sich also der Nachweis führen, daß in diesem Falle von Diabetes insipidus — im Rahmen der untersuchten Stoffe — nur die Fähigkeit, das Chlorion zu konzentrieren, geschädigt ist.

Tabelle II.

20. I. 9 Uhr a. m. 12,0 g NaCl.

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
9	457	1005,5	0,282	0,092	0,038	0,234
10	357	1005,5	0,290	0,094	0,044	0,217
11	237	1005,5	0,320	0,122	0,070	0,225
12	390	1005	0,290	0,117	0,037	0,153
1	420	1003,5	0,280	0,110	0,036	0,158
2	250	1006,5	0,350	0,117	0,062	0,247
3	580	1003	0,230	0,085	0,039	0,146
4	265	1006	0,275	0,094	0,032	0,175
5	239	1006,5	0,362	0,094	0,046	0,254
6	65	—	0,800	0,160	0,155	0,733
—21. I. 8 a. m.	3125	1005	0,321	0,124	0,052	0,243

Tabelle III.

21. I. 8—10 Uhr a. m. 10,0 g NaCl in 200 Wasser.

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
10	658	1005	0,260	0,117	0,037	0,148
11	392	1005	0,300	0,177	0,039	0,141
12	384	1005	0,318	0,177	0,033	0,132
1	170	1006	0,350	0,163	0,042	0,178
2	170	1006	0,340	0,180	0,040	0,169
3	310	1006	0,310	0,149	0,041	0,185
4	850	1005	0,299	0,150	0,036	0,161
5	260	1007	0,368	0,183	0,052	0,191
6	184	1007	0,352	0,177	0,067	0,250
—22. I. 8 a. m.	2610	1005	0,340	0,128	0,058	0,233

1) Zitiert nach Hammarsten Lehrbuch der physiol. Chemie 1904, S. 158.

Tabelle IV.

24. I. 9 Uhr a. m. 10,0 g Na_2HPO_4.

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
9	410	1005,5	0,240	0,096	0,038	0,161
10	236	1007,5	0,341	0,093	0,077	0,206
11	188	1008	0,390	0,085	0,162	0,257
12	305	1008,5	0,320	0,077	0,119	0,207
1	365	1007	0,300	0,074	0,083	0,173
2	290	1006,5	0,280	0,064	0,077	0,216
3	320	1007	0,240	0,057	0,051	0,184
4	295	1006,5	0,290	0,046	0,068	0,234
5	142	1007	0,359	0,043	0,097	0,327
6	200	1006	0,339	0,043	0,105	0,357
— 25. I. 8	2600	1006	0,258	0,041	0,064	0,234

Tabelle V.

26. I. 10 Uhr. 20,0 g Harnstoff.

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
10	920	1005	0,300	0,094	0,040	0,196
11	260	1005	0,420	0,098	0,068	0,388
12	432	1005	0,360	0,099	0,043	0,388
1	560	1005	0,380	0,078	0,049	0,375
2	378	1005	0,360	0,066	0,050	0,390
3	410	1005	0,325	0,051	0,044	0,328
4	420	1005	0,340	0,057	0,046	0,338
5	92	1009	**0,660**	0,051	0,113	0,800
6	125	1006	0,558	0,043	0,095	—
7	166	1007	0,483	0,050	0,094	0,637
— 27. I. 8 a. m.	1910	1006	0,360	0,061	0,061	0,364

Die Niere kann aber hier osmotische Arbeit leisten und einen Harn mit tieferen △ als dem des Blutsermus liefern, wenn die auszuscheidende Cl-Menge und die von dieser abhängige Wassermenge klein, und hinreichend N- und P_2O_5 sezernierbar sind.

Auffallend ist der gleichsinnige Verlauf der N- und P_2O_5-Kurven, der auch nach Gaben von Harnstoff und Na_2HPO_4 bestehen blieb.

Die von verschiedenen Untersuchern gemachte Beobachtung, daß im Fieber die Erscheinungen des Diabetes insipidus zurücktreten, und die Konzentration des Cl ansteigt, führte dazu, den Einfluß einer Wärmeapplikation (Thermophore) in der Nierengegend zu untersuchen.

Tabelle VI.

28. I. Bis 9 Uhr 10,0 g NaCl. Von 10—12 Uhr u. 2—4 Uhr Wärme.

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
9	345	1005	0,220	0,096	0,031	0,139
10	400	1005	0,280	0,140	0,036	0,135
11	370	1005	0,340	0,200	0,053	0,148
12	365	1006	0,360	0,209	0,044	0,148
1	390	1005	0,325	0,190	0,046	0,154
2	275	1006	0,360	0,177	0,054	0,196
3	140	1006	0,420	0,184	0,064	0,268
4	270	1007	0,420	0,172	0,064	0,263
5	285	1007	0,520	0,215	0,084	0,279
6	176	1007	0,500	0,158	0,110	0,373
7	100	1009	0,520	0,105	0,115	0,394
— 29. I. 8 a. m.	2280	1007	0,318	0,165	0,066	0,263

Tabelle VII.

1. II. Bis 9 Uhr 10,0 g NaCl. Von 11—1 Uhr u. 4—6 Uhr Wärme.

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
9	460	1004	0,285	0,115	0,038	0,171
11	470	1005	0,319	0,188	0,047	0,154
12	630	1004	0,320	0,191	0,034	0,125
1	440	1004	0,320	0,188	0,036	0,147
2	380	1005	0,362	0,188	0,050	0,183
3	390	1006	0,269	0,096	0,034	0,156
4	290	1005	0,360	0,144	0,061	0,221
5	213	1009	0,480	0,223	0,073	0,238
6	185	1009	0,528	0,241	0,100	0,296
7	135	1008	0,540	0,177	0,118	0,332
9	—	—	0,418	0,106	0,099	0,324
— 2. II. 8 a. m.	1850	1006	0,358	0,124	0,066	0,270

Solcher Versuche wurden an zwei Tagen vier gemacht. Im 1. 2. und 4. zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Chlorkurve, die am 1. II. um 6 Uhr mit 0,241 Proz. den höchsten Wert erreichte, der überhaupt beobachtet wurde. Im 2. Versuch dauerte die erhöhte Chlorkonzentrierung länger an als die Wärmeanwendung (bis 5 Uhr). Im 3. Versuch war die Chlorkurve schon um 11 Uhr, dem Beginn der Thermophorauflegung, angestiegen und hielt sich bis eine Stunde

nach dem Versuch auf dieser Höhe. Eine Einwirkung auf die Wasserausscheidung und den Verlauf der N- und P_2O_5-Konzentrierung, die auch an diesen Tagen wieder in gleichsinnigem Verlauf erfolgte, war nicht zu erkennen.

Ob diese Beeinflussung, den die Wärme ausübte, durch eine Hyperthermie bewirkt wurde, die bei dem sehr grazilen Kinde vielleicht möglich ist, oder durch einen reflektorischen Vorgang, muß offen bleiben, da die Analyse dieser Erscheinung durch Erwärmung anderer Körpergegenden oder durch Abkühlung wegen der zu kurzen Zeit, die noch zur Verfügung stand, nicht möglich war.

Von früheren Untersuchern, insbesondere von E. Meyer[1]) ist beim Diabetes insipidus die konzentrationssteigernde Wirkung diuretischer, der Puringruppe angehörender Mittel festgestellt worden. Ich habe in diesem Falle durch Liquor Kalii acetici einen geringen, durch Calomel einen deutlicheren Anstieg der Chlorkurve beobachtet. Auch hier blieben N und P_2O_5 unbeeinflußt. Ihre Kurven zeigten das bereits mehrfach erwähnte Verhalten. Leider mußten wegen der bevorstehenden Entlassung der Patientin diese beiden Versuche an 2 aufeinanderfolgenden Tagen gemacht werden. Die Darreichung der Mittel begann am Vorabend der Versuchstage.

Tabelle VIII.

2. II. Bis 9 Uhr 10,0 g NaCl. Liquor Kalii acetici (12,0 g).

Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	Δ	% Cl	% P_2O_5	% N
9	510	1005	0,320	0,142	0,045	0,198
10	310	1004	0,315	0,164	0,055	0,168
11	410	1004	0,298	0,167	0,042	0,115
12	370	1004	0,290	0,163	0,042	0,119
1	410	1005	0,300	0,176	0,046	0,135
2	250	1006	0,438	0,177	0,081	0,263
3	355	1005	0,340	0,144	0,050	0,197
4	310	1005	0,320	0,144	0,051	0,202
5	84	1010	0,520	0,148	0,127	0,503
6	130	1008	0,514	0,125	0,106	0,467
7	82	1006	0,480	0,129	0,116	0,385
— 3. II. 8 a. m.	3090	1007	0,319	0,130	0.051	0,212

1) Deutsch. Arch. für klin. Med. 83. 1. 1905.

Tabelle IX. 3. II. Bis 9 Uhr 10,0 g NaCl. Calomel.

Stunde Uhr	Menge	Spez Gewicht	△	% Cl	% P_2O_5	% N
9	275	1005	0,260	0,122	0,040	0,154
10	170	1006	0,325	0,144	0,052	0,168
11	210	1008	0,359	0,227	0,042	0,136
12	220	1007	0,339	0,222	0,043	0,146
1	280	1005	0,345	0,204	0,044	0,153
2	542	1007	0,360	0,204	0,045	0,172
3	260	1007	0,300	0,160	0,044	0,175
4	256	1005	0,315	0,153	0,038	0,160
5	230	1006	0,380	0,177	0,061	0,206
6	160	1007	0,439	0,191	0,066	0,275
7	310	1006	0,400	0,189	0,079	0,271
— 4. II. 8 a m.	2150	1007	0,420	0,172	0,076	0,275

In derselben Versuchsanordnung aber unter Auslassung der Bestimmung von Δ wurde in Gemeinschaft mit Herrn F. Stromeyer ein zweiter Patient Sch. untersucht, der an Adipositas und Obstipation litt und eine mäßige Polyurie hatte, die bei der kochsalzarmen Kost, die während des Versuches gereicht wurde, nicht in die Erscheinung trat.

In dem 7 tägigen Versuch wurden 77 Harnportionen untersucht. Am 4. Tage wurden 10,0 g Na_2HPO_4, am 5. Tage 25,0 g Harnstoff und am 7. Tage 10,0 g Na_2HPO_4 + 25,0 g Harnstoff gereicht. An den Harnstofftagen hatte Pat. großen Durst und verschaffte sich zu seiner Flüssigkeitsration ein Quantum Wasser, das nicht gemessen werden konnte. Bei der Betrachtung der Tagesausscheidungen erscheint die Konzentration des Chlors niedrig. Die Phosphorsäure (Tab. X) wird auch an den Phosphattagen wegen der stärkeren Wasserausscheidung nicht stärker konzentriert als an den Vortagen. Der Prozentgehalt des N geht an den drei letzten Versuchstagen wegen des zweimal gereichten Harnstoffs in die Höhe. Eine Beziehung der Konzentrierungen der drei Stoffe zueinander scheint nicht vorhanden.

Tabelle X.

Tag	Menge	Spez. Gew.	Cl		P_2O_5		N		Bemerkungen
			%	g	%	g	%	g	
25./26. II.	1907	1014	0,302	5,760	0,112	2,136	0,300	5,71	
26./27.	1700	1017(?)	0,316	5,389	0,152	2,591	0,425	7,24	
28./1. III.	1610	1016	0,231	3,713	0,187	3,012	0,523	8,42	
1./2.	2330	1016	0,141	3,299	0,192	4,487	0,379	8,84	10,0 g Na_2HPO_4
2./3.	2850	1016	0,167	4,767	0,118	3,377	0,930	27,15	25,0 g Harnstoff
3./4.	1500	1016	0,227	3,404	0,162	2,426	0,994	14,91	
4./5.	3360	1013	0,180	6,047	0,147	4,943	0,829	27,90	10,0 g Na_2HPO_4 + 25,0 g Harnst.

Ganz anders aber stellen sich die Verhältnisse dar, wenn man den Ablauf der Harnausscheidung in den einzelnen Stunden ansieht.

Tabelle XI.

Tag	Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	% Cl	% P_2O_5	% N	Bemerkungen
25. II.	8	225	1010	0,230	0,058	0,213	
	9	400	1009	0,277	0,072	0,209	
	10	150	1012	0,301	0,075	0,271	
	11	195	1012	0,259	0,085	0,224	
	12	215	1010	0,240	0,072	0,154	
	1	145	1012	0,322	0,116	0,220	
	2	40	1022	0,498	0,170	0,573	
	5	254	1019	0,317	0,191	0,379	
	6	110	1014	0,301	0,169	0,385	
	7	58	1019	0,312	0,245	0,593	
26. II.	7	115	1027	0,581	0,255	0,819	
	8	102	1021	0,627	0,155	0,562	
	9	325	1008	0,223	0,065	0,153	
	10	62	1018	0,567	0,115	0,414	
	11	134	1015	0,372	0,119	0,367	
	12	66	1020	0,450	0,206	0,525	
	1	42	1023	0,494	0,263	0,745	
	2	166	1012	0,193	0,097	0,228	
	4	77	1016	0,321	0,200	0,480	
	5	128	—	0,339	0,122	0,314	
	6	102	—	0,430	0,199	0,452	
	7	75	—	0,333	0,209	0,510	
27. II.	7	425	—	0,230	0,210	0,651	
28. II.	8	108	1025	0,532	0,221	0,830	
	9	200	1010	0,177	0,066	0,203	
	10	134	1012	0,268	0,111	0,299	
	11	86	1016	0,357	0,160	0,394	
	12	90	1013	0,246	0,130	0,296	
	1	80	1011	0,096	0,138	0,302	
	3	77	1026	0,382	0,410	0,775	
	4	76	1017	0,380	0,240	0,438	
	5	200	1008	0,135	0,105	0,234	
	6	124	1013	0,243	0,103	0,355	
	7	40	1024	0,254	0,281	0,773	
1. III.	7	395	1023	0,153	0,299	0,943	
	8	280	1015	0,296	0,123	0,438	10.0 g Na_2HPO_4
	9	345	1008	0,067	0,114	0,113	
	10	260	1009	0,104	0,216	0,203	
	11	280	1008	0,075	0,124	0,139	

Tabelle XI (Fortsetzung).

Tag	Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	% Cl	% P_2O_4	% N	Bemerkungen
	12	165	1011	0,136	0,178	0,206	
	1	55	1024	0,337	0,301	0,568	
	2	40	1025	0,320	0,380	0,723	
	3	194	1010	0,144	0,149	0,285	
	4	206	1008	0,024	0,076	0,196	
	5	54	1020	0,092	0,236	0,680	
	6	64	1022	0,255	0,156	0,664	
	7	46	1027	0,395	0,370	0,806	25,0 g Harnstoff
2. III.	7	344	1026	0,144	0,394	0,943	
2. III.	8	395	1011	0,181	0,094	0,663	
	9	240	1008	0,131	0,045	0,430	
	10	142	1015	0,387	0,072	1,225	
	11	114	1016	0,311	0,119	1,337	
	12	219	1011	0,257	0,080	0,841	
	1	128	1013	0,163	0,089	0.957	
	2	280	1007	0,042	0,053	0,401	
	3	196	1019	0,235	0,182	1,313	
	4	285	1005	0,014	0,042	0,291	
	5	204	1006	0,050	0,052	0,511	
	6	96	1005	0,149	0,106	1,072	
	7	68	1023	0,241	0,241	1,799	
3. III.	8	485	1024	0,220	0,275	1,927	25,0 g Harnstoff + 10,0 g Na_2HPO_4
4. III.	7	1500	1016	0,227	0,162	0,994	
	8	235	1015	0,266	0,126	0,993	
	9	385	1006	0,071	0,044	0,197	
	10	590	1008	0,092	0,108	0,443	
	11	205	1016	0,333	0,203	1,031	
	12	130	1018	0,350	0,267	1,190	
	1	335	1009	0,117	0,100	0,588	
	2	240	1008	0,135	0,112	0,606	
	3	146	1015	0,270	0,192	0,884	
	4	245	1009	0,121	0,100	0,611	
	5	154	1013	0,117	0,118	0,935	
	6	110	1014	0,135	0,139	1,108	
	7	226	1017	0,174	0,224	1,312	
5. III.	8	485	1025	0,227	0,237	1,381	

Die Kurven des N und der P_2O_5 verlaufen in sehr auffallenderweise parallel, sowohl an den Normaltagen als in den Phosphorsäure- und Harnstoffversuchen. Ein Anstieg des N erfolgt nicht ohne eine gleichzeitige Hebung der Phosphatkurve. Ein Steigen der letzteren

fällt nur ganz selten und in geringerem Grade mit einem Sinken des N zusammen (eine größere Differenz am 25. II. 5 Uhr). Bei diesem parallelen Verlauf handelt es sich nicht um quantitative Verhältnisse, sondern nur um eine Änderung der N-Konzentration mit der Phosphorsäurekonzentration, die ihre Beziehungen zueinander noch besonders dadurch dartun, daß die Chlorkurve in vielen Stunden ihre eigenen Wege geht.

In derselben Versuchsanordnung wurden zwei Diabetiker untersucht. (Zuckerbestimmungen nach Ivar Bang).

Im ersten Fall (Da. Tabelle XII) handelt es sich um einen leichten Diabetes. Der Harn wurde 7 Tage lang in 3—4 stündlichen Intervallen in 25 Portionen untersucht.

Tabelle XII.

Pat. Da. Diabetes mel.

Tag	Stunde Uhr	Menge	Spez. Gewicht	% Cl	% P_2O_5	% N	Zucker %
9. II.	9	225	1023	0,826	0,184	0,957	1,31
	12	140	1022	0,867	0,123	0,739	1,11
	3	110	1028	0,863	0,263	1,257	0,84
	6	292	1028	0,920	0,198	1,150	1,48
10. II.	6	550	1028	—	0,272	1,221	1,47
	12	180	1027	0,815	0,254	1,302	1,37
	3	112	1028	0,881	0,296	1,592	0,96
	6	208	1028	0,762	0,230	1,306	1,27
11. II.	6	700	1026	0,440	0,220	1,169	1,11
	10	106	1023	0,998	0,204	0,897	1,02
	2	96	1028	0,995	0,309	1,239	1,26
	6	262	1024	0,972	0,224	0,952	1,27
12. II.	6	690	1024	0,827	0,212	0,865	0,94
	10	134	1023	0,938	0,224	1,007	0,85
	2	126	1028	1,249	0,204	1,279	0,74
	6	240	1023	0,964	0,156	0,864	0,98
13. II.	6	855	1024	0,876	0,185	—	1,06
	6	550	1024	0,973	0,170	—	0,88
14. II.	6	580	1022	0,723	0,204	0,934	0,67
	6	690	1020	0,971	0,191	0,871	0,86
15. II.	6	610	1018	0,721	0,210	0,808	0,42
	10	165	1019	0,957	0,285	—	0,53
	2	135	1022	0,979	0,237	1,336	0,60
	6	148	1024	0,927	0,169	1,222	0,88
16. II.	6	430	1019	0,787	0,184	—	0,61

Der zweite Fall (Ge. Tabelle XIII) hatte einen sehr hohen Prozentgehalt an Zucker. Er wurde beim Übergang von gemischter zu strenger Kost untersucht. Die Entzuckerung trat schnell ein, so daß sich die Harne der beiden um einen Tag auseinanderliegenden Versuchstage in bezug auf ihren Gehalt an S beträchtlich unterscheiden.

Tabelle XIII.

Pat. Ge. Diabetes mel.

Tag	Stunde	Menge	Spez Gewicht	% Cl	% P_2O_5	% N	Zucker %
16. II.	9	270	1036	0,652	0,096	0,583	8,50
	10	148	1037	0,654	0,080	0,429	8,63
	11	153	1039	0,634	0,092	0,411	9,74
	12	117	1042	0,480	0,110	0,528	10,50
	1	85	1045	0,500	0,143	0,649	10,93
	2	142	1040	0,483	0.098	0,455	10,10
	3	290	1036	0,508	0,109	0,347	8,36
	4	270	1034	0,519	0,090	0,373	7,89
	5	150	1039	0,512	0,094	0,456	8,87
	7	176	1047	0,536	0,128	0,667	9,99
17. II.	8	88	1043	0,509	0,155	0,598	9,06
18. II.	8	950	1036	0,857	0,188	1,436	3,22
	9	220	1027	0,951	0,150	1,116	1,88
	10	95	1022	0,910	0,118	0,870	1,50
	12	120	1026	1,001	0,199	1,004	1,11
	2	80	1029	1,230	0,240	1,320	0,62
	4	90	1034	0,759	0,208	1,564	1,38
	6	110	1028	0,995	0,212	1,582	0,94
	8	118	1029	0,913	0,243	1,403	0,77
19. II.	8	550	1027	0,786	0,201	1,378	—

In diesen beiden Fällen ist die Beziehung zwischen der N- und P_2O_5-Konzentration keine so innige, wie in den vorhergehenden Versuchen. Die N-Kurve steigt viermal an ohne die Begleitung der P_2O_5-Kure. Die Cl-Kurve verläuft noch viel unabhängiger wie im Falle Sch. Eine Beziehrng der Zuckerkurve zu der der anderen Stoffe ist nicht vorhanden.

Sodann hat H. Müller Versuche an sich selbst ausgeführt und zwar bei seiner gewöhnlichen Lebensweise, bei sehr reichlicher Aufnahme von Fleisch, starkem Kaffee und Tee. Unter diesen Verhältnissen wurden 29 Beobachtungen in 1—1 ½ stündigen Intervallen gemacht. N und P_2O_5 zeigten durchaus nicht den gleichsinnigen Verlauf (Tabelle XIV). Unter 28 Fällen erhebt sich sechsmal die Kurve des N bei gleichzeitiger Senkung der des Phosphats.

Tabelle XIV.
(Müller I. Periode).

Tag	Stunde	Menge	% Cl	% P_2O_5	% N
8. III.	8	375	1,008	0,413	1,751
	9	55	1,223	0,215	1,215
	10	55	0,956	0,224	1,242
	12	73	0,956	0,202	1,469
	1	38	1,219	0,275	1,779
	3	89	1,085	0,277	1,293
	4	153	1,042	0,262	1,091
	5	85	1,063	0,221	1,072
	6	43	1,078	0,318	1,569
	7	42	1,053	0,370	1,592
	12	218	1,103	0,256	—
9. III.	8	410	1,191	0,242	1,298
	10	53	1,195	0,192	1,365
	11	23	1,042	—	1,702
	12	40	1,161	0,103	1,705
	1	45	1,218	0,134	1,397
	2	42	1,188	0,183	1,172
	3	112	1,010	0,180	1,002
	4	53	1,033	0,131	1,253
	5	35	0,971	0,209	1,536
	6	26	0,911	0,203	1,792
	7	53	0,989	0,290	1.616
	12	203	0,978	0,279	1,275
10. III.	8	331	0,996	0,229	1,473
	10	65	1,191	0,120	1,308
	11	40	1,139	0,074	1,484
	12	25	1,106	0,065	1,501
	1	47	1,022	0,109	1,487
	2	42	1,047	0,168	1,267
	3	80	1,049	0,184	1,157
	4	78	1,020	0,083	—
	6	117	1,028	0,125	—
	7	—	0,851	0,185	—
	12	186	0,964	0,345	—

Von der Annahme ausgehend, daß die durch reichliche Zufuhr von Coffein und die Art der Nahrung bedingte hohe Purinausscheidung an dem Verhalten beteiligt sein könnte, wurde dem Mitarbeiter Müller eine purinfreie Kost gereicht.

In den beiden ersten Tagen dieser Diät ist der Verlauf der N- und P_2O_5-Konzentration noch der Art, daß N auch ohne P_2O_5 ansteigt. Die Zahl dieser Fälle beträgt bei 22 Beobachtungen 3, der Grad des N-Anstieges ist recht erheblich. (Tabelle XV.)

Tabelle XV. (Müller II. Periode).

Tag	Stunde	Menge	% Cl	% P_2O_5	% N
15. III.	8	—			
	9	34	1,245	0,132	1,032
	10	33	1,194	0,188	1,209
	11	38	1,227	0,151	1,117
	12	32	1,209	0,145	1,225
	1	30	1,111	0,186	1,333
	4	83	1,170	0,169	1,552
	5	60	1,212	0,196	1,463
	6	33	1,047	0,235	1,552
	7	30	1,047	0,225	1,497
	10	83	0,954	0,328	—
16. III.	8	318	0,761	0,322	1,799
	9	90	1,028	0,159	1,306
	10	42	1,013	0,161	1,611
	11	64	1,031	0,136	1,712
	12	33	0,996	0,194	1,635
	1	53	1,000	0,212	1,655
	2	83	1,020	0,211	1,494
	3	47	1,054	—	1,181
	4	36	1,035	0,176	1,372
	5	49	1,067	0,243	1,380
	6	51	1,066	0,274	1,431
	7	63	0,996	0,325	1,290
	10	115	0,911	0,439	1,458

An den folgenden sieben Tagen wurde in 72 Untersuchungen, bis auf vier Abweichungen (22. III. 4 Uhr 30 Min., 23. III. 10 Uhr 30 Min., 3 Uhr, 5 Uhr), von denen drei graduell sehr geringfügig sind, der Modus wiedergefunden, daß ein Anstieg der N-Kurve von einem Anstieg der P_2O_5-Kurve begleitet war. (Tabelle XVI.)

In dieser Periode untersuchte H. Müller den Einfluß von Wärme und Kälte auf die Arbeit der Nieren. In einem Falle (19. III. 5 Uhr bis 6 Uhr 30 Min.) hatte eine Wärmeapplikation durch Thermophore in der Gegend beider Nieren einen sehr auffallenden Einfluß auf die Konzentration des Cl (Kurve VI). Die Chlorausscheidung erreichte

mit 1,43 Proz. den höchsten Wert, der überhaupt von uns je beobachtet wurde. Auch die P_2O_5-Konzentration stieg während dieser Wärmeanwendung an, ohne aber einen Wert zu erreichen, den sie nicht auch sonst und gerade zu dieser Stunde gelegentlich gewann. Ein positives Resultat hatte aber nur dieser eine Versuch. Alle anderen mit Applikation von Wärme und Kälte (Eisblasen) auf die Gegend der Nieren oder am indifferenten Gebiet (die Glutaeen) zeigten keinen Einfluß.

Tabelle XVI (H. Müller III. Periode).

Tag	Stunde Uhr	Menge	% Cl	% P_2O_5	% N	C(H +)	Bemerkungen
17. III.	8	488	0,670	0,278	1,307		
	9	55	1,001	0,193	1,106		
	10	120	0,399	0,063	0,612		
	11	60	0,810	0,113	1,100		
	12	47	0,968	0,155	1,369		
	1	42	1,021	0,208	1,375		
	4	164	1,001	0,190	1,232		
	5	82	0,920	0,180	1,156		
	7	73	0,881	0,258	1,359		
	10	170	—	0,404	1,616		
18. III.	8	480	—	0,291	1,14		
	9,30	170	0,59	0,118	0,48		
	10,30	95	0,64	0,162	1,03		
	11,30	55	0,87	0,229	1,11		
	12,30	53	0,81	0,265	1,18		
	2,30	115	0,90	0,217	0,91		
	4,30	140	1,00	0,162	0,92		
	6	58	0,875	9,176	1,11		
	7	38	1,17	0,338	1,17		
	12	230	1,235	0,342	1,24		
19. III.	8	310	0,76	0,353	1,481		
	9	92	0,97	0,253	1,164		
	10	87	0,579	0,141	0,636		
	11	48	0,794	0,250	1,261		
	12	36	0,932	0,250	1,226		
	1	46	0,922	0,385	1,478		
	2	64	0,923	0,321	—		
	3	80	0,904	0,234	1,253		Von 4,40—6,30 Uhr
	4	48	0,872	0,238	1,2 3		Erwärmung der
	5	45	0,830	0,289	1,340		Nierengegend
	6,30	35	1,283	0,470	1,470		
	7,30	44	**1,432**	—	1,585		
	10,30	195	1,248	0,278	1,245		

Tabelle XVI (Fortsetzung).

Tag	Stunde Uhr	Menge	% Cl	% P_2O_5	% N	C(H ×)	Bemerkungen
21. III.	10	96	0,681	0,237	1,350		
	11	73	0,603	0,223	1,221		
	12	55	0,503	0,275	1,464		Von 12—1 Uhr Erwärmung,
	1	50	0,383	0,385	1,788		
	2,30	49	0,464	0,480	1,746		
	5,30	158	0,415	0,298	1,632		Von 6—7 Uhr Abkühlung d. Nierengegend.
	6,30	35	0,413	0,442	2,020		
	7,30	26	0,308	0,470	1,817		
	10	100	0,743	0,402	1,610		
22. III.	8	480	0,629	0,405	1,606		
	9	72	0,944	0,174	1,144		
	10	80	0,786	0,157	1,036		Von 10,40 bis 12,40 Uhr Abkühlung,
	11,30	65	0,894	0,160	1,354		
	12,30	58	0,900	0,225	1,518		
	2,30	56	0,872	0,295	1,474		Von 6—7,30 Uhr Erwärmung d. Nierengegend.
	3,30	92	0,808	0,250	1,504		
	4,30	80	0,791	0,207	1,170		
	5,30	107	0,766	0,163	1,126		
	6,30	106	0,557	0,160	0,817		
	7,30	91	0,631	0,250	1,142		
	11,45	121	0,579	0,426	1,826		
23. III.	8	480	0,571	0,269	1,274	5 × 10^{-6}	
	9,30	68	0,826	0,188	0,897	2 „ 10^{-7}	
	10,30	56	0,894	0,160	1,156	2 „ 10^{-6}	Von 11,05 — 12,40 Erwärmung,
	11,30	40	1,008	0,180	1,369	2 „ 10^{-7}	
	12,30	56	0,951	0,198	1,375	2 „ 10^{-7}	
	2	45	0,906	0,265	1,305	2 „ 10^{-7}	Von 6 — 7,30 Uhr Abkühlung der Glutaealgegend.
	3,30	121	0,847	0,250	1,334	2 „ 10^{-7}	
	5	70	0,840	0,228	1,437	5 „ 10^{-7}	
	6	87	0,840	0,295	1,566	5 „ 10^{-7}	
	7	45	0,859	0,446	1,543	—	
	10	130	0,835	0,377	1,330	—	
24. III.	8	385	0,702	0,305	1,463	2 × 10^{-6}	
	9,30	100	0,943	0,140	0,903	<4 „ 10^{-8}	Von 11,10 bis 1,10 Erwärmung,
	10,30	85	0,581	0,104	0,864	1,5 „ 10^{-6}	
	11,30	42	0,822	0,190	1,294	<4 „ 10^{-8}	
	12,30	50	0,915	0,219	—	5 „ 10^{-6}	
	2,40	127	0,900	0,241	1,240	1 „ 10^{-5}	Von 6—7 Uhr Abkühlung der Glutaealgegend.
	4	90	0,915	0,133	1,141	2 „ 10^{-5}	
	5	67	0,865	0,173	1,123	5 „ 10^{-6}	
	6,30	72	0,759	0,296	1,366	—	
	7,15	42	0,682	0,445	1,439	—	
	10	—	0,780	0,364	1,425	—	

Tabelle XVII.

(Pat. R. I. Periode).

Tag	Menge	Spez. Gewicht	Cl		P_2O_5		N		Harnsäure		Purin-basen-N		Bemerkungen
			%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	
16. III.	310	1030	0,240	0,744	0,255	0,790	1,361	4,22	0,138	0,373	0,048	0,130	
17. „	285	1031	0,234	0,669	0,410	1,169	1,327	3,78	0,084	0,239	0,039	0,111	
18. „	110	1034	0,064	0,070	0,511	0,563	1,730	1,90	0,127	0,139	0,012	0,013	
19. „	215	1030	0,297	0,638	0,488	1,050	1,763	3,79	0,190	0,408	0,013	0,028	
20. „	280	1025	—	—	0,410	1,148	1,539	4,31	0,113	0,322	0,056	0,157	2,0 g Diuretin am 19. III. Nachmittags
21. „	275	1024	0,523	1,437	0,248	0,681	1,355	3,73	—	—	0,065	0,179	2,0 g Diuretin am 20. III. Nachmittags
22. „	360	1021	0,227	0,817	0,233	0,837	1,226	4,41	0,084	0,303	0,019	0,064	
23. „	380	1021	0,337	1,280	0,246	0,935	—	—	0,071	0,269	0,017	0,066	Bauchpunktion 7,3 Liter entleert.
24. „	560	1021	0,418	2,343	0,143	0,636	0,843	4,72	0,071	0,397	0,08	0,045	
25. „	750	1020	0,879	6,569	0,157	1,178	0,645	4,84	0,032	0,240	0,004	0,029	3 × 0,25 Theocin
26. „	480	1021	0,780	3,744	—	—	0,692	3,32	—	—	—	—	3 × 0,25 Theocin

Gemeinsam mit E. Eskuchen wurden Untersuchungen über die Einwirkung von Theocin, Diuretin und Calomel, die zu therapeutischen Zwecken gereicht wurden, auf die Konzentrationsverhältnisse des Harns, zum Teil unter Kontrollierung der Harnsäure- und Purinbasenausscheidung (Methode Krüger und Schmidt) angestellt. Zur Analyse gelangten die Harnmengen von je 24 Stunden. Es wurden zwei Patienten gewählt, die bei leidlicher Herzkraft und gesunden Nieren große Ergüsse im Peritoneum hatten, in diesen ein großes Reservoir von Wasser und Salzen besaßen und bei einer Einwirkung der Mittel große Ausschläge erwarten ließen.

Die Patientin R., die an einem von den Genitalorganen, wahrscheinlich vom r. Ovarium ausgehenden Carcinom mit Metastasen im Peritoneum litt, schied sehr kleine Mengen eines dunklen Harns aus, der frei von Eiweiß und Zylindern war. Die Kranke wurde mit einer purinfreien Kost annähernd konstanter Zusammensetzung ernährt. Appetitlosigkeit und Magenbeschwerden beeinflußten oft die Quantität der genossenen Nahrung.

Nur nach der Darreichung von Theocin war die Wassermenge gesteigert (Tabelle XVII). Diuretin und Theocin erhöhen aber beide deutlich die Cl-Konzentration. Bei der Diuretingabe fällt der Gipfel der Cl-Ausscheidung mit der der Purinbasenausscheidung zusammen. N und P_2O_5 verlaufen gleichsinnig und unabhängig von der des Cl. Eine Einwirkung der Diuretica auf die N- und P_2O_5-Konzentration hat nicht stattgefunden.

Im zweiten Versuch wurde zunächst Theocin per rectum gegeben, da die Pat. bei der ersten Anwendung heftiges Erbrechen und einen vier Tage lang anhaltenden sehr starken Speichelfluß bekommen hatte, der länger dauerte als das Erbrechen. Auch dieses Mal trat ohne Erbrechen eine Salivation von drei Tagen auf. Es wurde dann vom 14.—17. IV. ein zweiter Versuch mit Diuretin und vom 27.—29. IV. ein dritter Versuch mit Theocin gemacht, der ohne Nebenwirkungen verlief. Obgleich beim zweiten Versuch schon am Vortage die Cl-Konzentration hoch war, tritt doch in allen Versuchen, wenn auch nicht so auffallend wie in der I. Periode die Wirkung der Diuretica auf die Konzentration des Cl hervor. An den N- und P_2O_5-Curven sind bei einigen Versuchen leichte Erhebungen erkennbar. Der gleichsinnige Verlauf der N- und P_2O_5-Kurven erfährt in diesem Versuch (durch die häufig gegebenen Diuretica?) besonders aber nach einer Gabe von $3 \times 8,0$ g Harnstoff vom 8. bis 10. IV. starke Störungen. Hier ist daran zu erinnern, daß im Falle Sch. dieser Verlauf nicht in den Tagesausscheidungen, sondern in den Stundenkurven hervortrat. Es ist von Interesse, daß vom 9. IV. an

der bis dahin stets eiweißfreie Harn geringe Mengen von Albumen aufwies, das am 15. IV. nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen war. Vom 4.—8. V. wurde ein Versuch mit Calomel gemacht, der eine geringe Erhöhung der Chlorkurve, aber eine mächtige Steigerung der Konzentration von N und P_2O_5 bewirkte, die am 9. V. mit 3,02 Proz.

Tabelle XVIII. (Pat. R. II. Periode.)

Tag	Menge	% Cl	% P_2O_5	% N	Bemerkungen
2. IV.	217	0,740	0,253	1,441	
3. „	330	0,840	0,338	1,371	3 × 0,25 Theocin per rectum
4. „	182	0,543	0,420	1,596	3 „ 0,25 „ „ „
5. „	135	0,305	0,465	1,767	
6. „	143	0,358	0,223	1,746	
7. „	170	0,285	0,443	1,531	
8. „	245	0,234	0,525	1,720	4 × 2,0 g Harnstoff
9. „	285	0,223	0,443	2,207	4 „ 2,0 „ „
10. „	285	0,313	0,203	2,262	4 „ 2,0 „ „
11. „	240	0,398	0,286	2,056	
12. „	235	0,504	0,342	1,837	Bauchpunktion 8,8 Liter
13. „	128	0,475	0,307	1,603	
14. „	195	0,557	0,329	1,451	4 × 2,0 g Diuretin
15. „	350	0,461	0,308	1,355	4 „ 2,0 „ „
16. „	260	0,289	0,344	1,582	4 „ 2,0 „ „
17. „	188	0,260	0,454	1,848	4 „ 2,0 „ „
18. „	210	0,156	0,421	—	
19. „	215	0,170	0,301	1,792	
20. „	208	0,199	0,205	1,480	
21. „	187	0,128	0,330	1,696	
22. „	218	0,156	0,399	1,740	
23. „	225	0,170	0,236	1,848	
24. „	400	0,476	0,237	1,264	Bauchpunktion 6,5 Liter
25. „	295	0,668	0,300	1,292	
26. „	210	0,497	0,270	1,396	
27. „	229	0,540	0,170	1,396	3 × 0,25 Theocin per rectum
28. „	283	0,525	0,358	1,316	3 „ 0,25 „ „ „
29. „	275	0,639	0,295	1,230	3 „ 0,25 „ „ „
30. „	165	0,354	0,330	—	
1. V.	243	0,497	0,410	1,650	
2. „	100	0,554	0,360	1,87	
3. „	198	0,362	0,320	1,90	
4. „	230	0,611	0,32	1,78	2 × 0,05 Calomel
5. „	230	0,611	0,31	1,66	3 „ „
6. „	220	0,454	0,42	1,73	4 „ „
7. „	185	0,341	0,46	1,88	4 „ „
8. „	250	0,554	0,42	2,16	4 „ „
9. „	170	0,681	1,04	3,02	
10. „	330	0,668	0,46	1,68	Bauchpunktion

bzw. 1,04 Proz. die höchsten Werte erreichte, die in diesem Falle beobachtet wurden. Es ist noch zu bemerken, daß nach einer Punktion des Ascites (Tabelle XVII und XIII) die Wassermenge und die Konzentration des Cl, nicht die des N und der P_2O_5 einen geringen Anstieg zeigte.

Der zweite Patient St., 21 J. alt, litt an einer Polyserositis (Concretio pericardii, r. Pleuraerguß, Milz- und Leberschwellung und großem Ascites). Die Harnmengen waren gering. Der Harn war stets frei von Eiweiß [1]). Auf Theocin reagierte er mit großer Harnflut, so daß eine Punktion seines großen Bauchhöhlenergusses nie nötig war.

Tabelle XIX (Pat. 17).

Tag	Menge	% Cl	% P_2O_5	% N	Bemerkungen
30. III.	475	0,578	0,236	1,352	
1. IV.	1950	0,578	0,123	0,723	I. 3 × 0,25 g Theocin
2. „	1995	0,477	0,095	0,434	3 „ „ „ „
3. „	1030	0,461	0,141	0,839	3 „ „ „ „
4. „	515	0,255	0,226	1,397	
5. „	420	0,238	0,211	1,782	
6. „	440	0,390	0,363	1,840	
7. „	1345	0,688	0,175	0,685	II. 3 mal 0,25 g Theocin
8. „	720	0,353	0,168	0,706	
9. „	420	0,472	0,268	1,634	
10. „	500	0,405	0,225	1,272	
11. „	640	0,345	0,230	1,277	3 mal 1,0 g Harnstoff
12. „	560	0,465	0,339	1,730	3 „ „ „
13. „	600	0,514	0,306	1,608	3 „ „ „
15. „	3400	0,511	0,085	0,386	III. 3 mal 0,25 g Theocin
16. „	1100	0,489	0,138	0,637	3 „ „ „
17. „	475	0,325	0,202	1,246	
18. „	985	0,355	0,298	—	
19 „	1425	0,430	0,189	0,746	IV. 3 mal 0,25 g Theocin
20. „	920	0,398	0,215	0,774	
21. „	385	0,384	0,368	1,350	
22. „	1800	0,462	0,156	0,668	
23. „	835	0,383	0,191	1,980	
24. „	565	0,671	0,237	1,450	
25. „	710	0,650	0,282	1,450	
26. „	635	0,657	0,250	1,630	
27. „	2735	0,366	0,055	0,468	V. 3 mal 0,25 g Theocin
28. „	1058	0,408	0,127	0,638	
29. „	675	0,462	0,197	1,110	

1) Die Sektion und die mikroskop. Untersuchung haben ergeben, daß die Nieren gesund waren.

Die große Wassermenge verdeckt im I., III., IV. und V. Versuche die Einwirkung auf die Chlorkonzentration, die im V. Versuche sinkt, in den andern ihre Höhe behält oder nur gering ansteigt. Nur im II. Versuch kommt die Hebung der Chlorkurve deutlich zum Ausdruck. Die Konzentrationen des N und P_2O_5 sinken stets infolge der lebhafteren Wassersekretion.

Aus diesem Beobachtungsmaterial ergibt sich die Unabhängigkeit der Konzentrierung des Cl und des Traubenzuckers von der der übrigen untersuchten Stoffe, ein Zusammenhang oder Zusammengehen der Konzentrierung des N [1]) von der der P_2O_5 (und der Purinbasen nach dem Versuch von H. Müller), die Einwirkung diuretisch wirkender Mittel auf den Verlauf der Chlorkurve, das Fehlen des Einflusses dieser Mittel (mit Ausnahme des Calomels) auf die Kurve des N und der P_2O_5 und die gelegentliche Wirkung der Erwärmung der Nierengegend.

Die Wirkung der Diuretica ist vielleicht imstande, einen etwas näheren Einblick in die physikalisch-chemischen Vorgänge, die sich bei der Sekretions- und Konzentrationsarbeit in den Nierenzellen abspielen, zu gestatten.

Alle Purinderivate verursachen bekanntlich eine Steigerung der Arbeitsleistung des Muskels und eine Muskelstarre, von der Schmiedeberg [2]) sagt, daß „sie mit der Diurese Hand in Hand geht". Zwischen den Vorgängen bei der Muskelkontraktion und denen bei der Starre besteht eine Ähnlichkeit. Es handelt sich in beiden Fällen um eine — im ersten Fall reversible — Aggregation von Kolloidteilchen, die zu einer Verkleinerung der Oberfläche führt. (Hieraus haben in letzter Zeit Physiologen, insbesondere R. S. Lillie [3]), eine Theorie der Muskelarbeit abgeleitet.) Es ist zweifellos, daß auch in den Nierenzellen bei der Sekretion Zustandsänderungen des Zellinhalts geschehen,

1) Es dürfte an der Zeit sein, darauf hinzuweisen, daß nicht für den gesamten N des Harns der gleiche Sekretionsmodus erfolgen wird, sondern daß die zu ziehenden Schlußfolgerungen nur für den Harnstoff gelten dürften, der bei der großen Zahl der Untersuchungen als solcher nicht bestimmt werden konnte. Ich werde aber im folgenden von dieser Umdeutung Gebrauch machen und statt von N von Harnstoff sprechen. Eine Entstellung der beobachteten Tatsachen findet dadurch nicht statt, da die Harnstoffkurve sich im wesentlichen nur durch ihre Lage, nicht durch ihren Verlauf von der N-Kurve unterscheidet.

2) Grundriß der Pharmakologie, IV. Auflage, S. 104. 1909.

3) R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiologie 16. 117. 1906, vgl. auch O. v. Fürth u. C. Schwarz, Pfügers Archiv 129, 525. 1909. und F. B. Hofmann, Zentralblatt für Physiologie XXIII. 239. 1909.

deren sichtbarer, vielleicht maximaler Ausdruck die Differenzierung des Protosplasmas (Granulabildung, C. Hirsch[1])) ist. Wenn nun Stoffe, von denen wir wissen, daß sie auf kolloidale Materie verändernd wirken, die Funktion der Nierenzelle beeinflussen, so ist ein Versuch berechtigt, diese Tatsachen in einen kausalen Zusammenhang zu bringen. Die Nierenzellen sind für alle im Harn zu findenden Stoffe durchgängig. Schon beim Eintritt in die Zellen können Reaktionen der zu sezernierenden Stoffe mit der Zelloberfläche geschehen. In der Zelle selbst werden die Sekretionsstoffe konzentriert. Das ist sichergestellt für das indigschwefelsaure Natrium und andere nichtphysiologische gefärbte Körper, außerdem für Harnsäure und Adenin. Ebstein und Nikolaier[2]) und Minkowski[3]) fanden nach Verfütterung von Harnsäure und Adenin in den Zellen der Tubuli contorti Körnchen, deren wesentlicher Inhalt Harnsäure war. Es darf also die Konzentrierung der Sekretionsstoffe, gemäß der Theorie von Heidenhain in die Nierenzellen selbst verlegt werden. Wenn man das System Nierenzelle-Blut für ein osmotisches ansieht, so wird ein Konzentrationsunterschied für einen gelösten Stoff nur dann bestehen können, wenn ein aliquoter Teil des in die Zelle eingetretenen Stoffes in eine osmotisch unwirksame Form übergeführt wird. Daß diese Form die kolloidale ist, scheint für die anorganischen Salze und den Harnstoff unwahrscheinlich. Und für das saure harnsaure Natrium habe ich[4]) nach dem Kompensationsverfahren von L. Michaelis und P. Rona[5]) festgestellt, daß sein Lösungszustand im normalen Harn der der echten Lösung ist. Eine Änderung des Diffusionsweges ist aber möglich durch eine physikalische oder chemische Reaktion der in die Zelle eingetretenen Stoffe mit dem Zellinhalt. Das Auftreten von Körnchen im Zellinhalt darf als der sichtbare Ausdruck einer physikalischen Reaktion, einer Zustandsänderung, angesehen werden, bei der es zum Auftreten zweier in bezug auf Gehalt an Wasser und festen Teilen verschiedenen Phasen kommt. Ob diese Reaktion des kolloiden Materials als eine Sol-Gelumwandlung oder als eine Fällung anzusehen ist, bleibe zunächst außer Betracht. Wichtig ist, daß die Purine, die imstande sind, die Konzentration gewisser gelöster Stoffe des Harns zu steigern, ebenso wie das Calomel zu derartigen Reaktionen in hervorragendem Maße befähigt sind.

---

1) Anatomische Hefte 123/124 (41. Band) S. 131. 1910.
2) Virchows Archiv 143. 337. 1896.
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 41. 410. 1898.
4) Zeitschr. für physiolog. Chemie 64. 144. 1910.
5) Biochem. Zeitschrift. XIV. 476. 1908.

Weiterhin wissen wir aus den fundamentalen Untersuchungen von Hofmeister[1]) und Pauli[2]), daß alle Salze Zustandsänderungen der Kolloide bedingen. Von beiden Autoren sind bereits, ebenso wie von M. H. Fischer[3]), diese Salzwirkungen zu dem Prozeß der Wasserdiurese in Beziehung gebracht worden. Die Ionen wirken nach einer Hypothese von Pauli[4]) auf Gelatine, Eiweiß, Organe usw. in bestimmten Reihen, so daß die entgegengesetzt geladenen Ionen antagonistisch wirken, und der Effekt des Salzes die algebraische Summe der Wirkung seiner Ionen ist.

Die Reihe der Anionen ist nach W. Pauli:

Fl, SO_4, PO_4, Zitrat, Tartrat, Acetat, Cl, NO_3, ClO_3, Br, J, CNS.

Nach Martin H. Fischer:

Zitrat, Tartrat, PO_4, SO_4, Acetat, J, CNS, NO_3, Br, Cl.

Bezüglich der für die Verhälnisse in den Nieren wichtigen Anionen differieren diese Reihen nur in der Stellung des Cl. Sie stimmen überein in der schon von Hofmeister[5]) hervorgehobenen Gruppierung der diuretisch wirkenden Anionen vom Sulfat bis zum Acetat (Pauli) an dem einen Ende der Reihe. Die Reihe der Kationen der Alkalien oder Erdalkalien ist für diese Betrachtung von geringerer Bedeutung, weil die Wirkung anderer Kationen auf die Nieren, als Na und K, die in den Reihen benachbart stehen, kaum untersucht sind. Wichtig ist aber, ob man die Wirkung der Anionen als eine fällende (gelbildende) oder lösende (quellende) zu betrachten hat. Aus dem Umstande, daß Säuren (Wasserstoffion) Eiweiß fällen, Laugen (Hydroxylion) lösen macht Pauli den Wahrscheinlichkeitsschluß, daß bei der antagonistischen Wirkung der Salze die Kationen fällen, die Anionen die Fällung hemmen. Die hemmende Wirkung der Anionen nimmt in der Reihe von links nach rechts zu. Diese Reihenfolge der Anionenwirkung ist in engen Grenzen unabhängig von der Reaktion. Bei stärkerer Säuerung (0,03 normal) bewirken die Anionen in umgekehrter Reihe irreversible Fällungen. Martin H. Fischer[3]) findet, daß die Säuren- und Laugenquellung durch

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XXIV. 1 1887, XXIV. 247. 1887 XXV. 1. 1888, XXV. 69. 1888, XXVII. 395. 1890, XXVIII. 210. 1890.

2) Hofmeisters Beiträge zur phys. u. pathol. Chemie II. 1. 1902, III. 225. 1903, VI. 233. 1905, VII. 531. 1906, X. 53. 1907. Biochem. Zeitschrift XVIII. 340. 1909, XXIV. 239. 1910.

3) Das Ödem als kolloidchemisches Problem nebst Bemerkungen über die allgemeine Natur der Wasserbindung im Organismus. Kolloidchemische Beihefte Bd. I. Heft 3—5, Dresden bei Theodor Steinkopff.

4) l. c.

5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie XXVIII. 210. 1890.

die Anionen gehemmt wird und daß der Grad der Quellungshinderung von links nach rechts abnimmt. Es stimmen also die von beiden Forschern an sehr verschiedenem Material gemachten Beobachtungen darin überein, daß die stärkste Sol-Gelumwandlung (Fällung) bewirkt wird bei gleichem Kation durch die im Anfang der Reihen stehenden Anionen, und dazu stimmt, daß neben den diuretisch und konzentrationssteigernd wirkenden Anionen in der Gruppe der Diuretica die Purinderivate stehen, deren Wirkung auf das Zellmaterial zweifellos eine Gel-bildende (fällende) ist. Es ist also wohl in erster Annäherung an die in Wirklichkeit viel verwickelteren Verhältnisse erlaubt zu sagen, daß alle in die Nierenzellen eintretenden Stoffe, die zur Einwirkung auf das kolloidale Material befähigt sind, in demselben Sinne einwirken, sodaß eine Differenzierung des Zellinhalts mit Bildung von festeren Teilchen eintritt. Diese Reaktionen der Sekretionsstoffe mit Teilen des Zellinhalts können für die Elektrolyte von chemischem Charakter sein. W. Pauli[1]) hat in seinen schönen Untersuchungen über das Säureeiweiß und das Laugeneiweiß gezeigt, daß Alkali- und Erdalkalisalze in das Proteinmolekül eintreten. Da aber die durch diese Bindungen bewirkten und beobachteten Änderungen physikalischer Eigenschaften dem Adsorptionsgesetz folgen, so soll, um auch eine für die so wichtigen Anelektrolyte gültige Anschauung zu gewinnen, die Reaktion zwischen Sekretionsmaterial und den Sekretionsmitteln der Zelle als eine Adsorption angesprochen werden, wobei das gleichzeitige Bestehen physikalischer und chemischer Prozesse keineswegs ausgeschlossen werden soll. Diebei Fällung kolloidaler Lösungen entstehenden Flocken enthalten die wirksamen Ionen (H. Freundlich), die bei Suspensionskolloiden eine den Kolloidteilchen entgegengesetzte Ladung haben. Bei dem Eiweiß werden gemäß seinem amphotheren Charakter nach W. Pauli sowohl die Anionen wie Kationen fixiert. In dieser Fixation liegt ein Modus, durch den die eintretenden Stoffe in eine osmotisch unwirksame Form übergeführt werden.

Für die Verteilung des Salzes zwischen den beiden Phasen können dann noch Löslichkeitseinflüsse von Bedeutung sein.

Daß bei Zustandsänderungen von Kolloiden Konzentrationsänderungen auftreten, hat Hofmeister[2]) beobachtet. Er fand, daß von vorne herein gequollener wasserhaltiger Leim aus der Salzlösung im Verhältnis mehr Salz als Wasser aufnimmt, und daß die Konzentration der eintretenden Lösung in diesem Fall stets höher ist als jene der dargebotenen Flüssigkeit. Hofmeister[2]) beobachtete ferner eine er-

---

1) Biochem. Zeitschrift XVIII. 340. 1909 u. XXIV. 239. 1910.

2) l. c.

hebliche Konzentration von Farbstoff im Leim. Da aus einer verdünnten Farbstofflösung relativ mehr Farbstoff von Leim aufgenommen wurde als aus einer konzentrierten, charakterisiert sich dieser Vorgang als ein nach dem Adsorptionsgesetz erfolgender. Diese Beobachtungen machen wahrscheinlich, daß auch in der Nierenzelle die Konzentrierungen durch Adsorption erfolgen.

Die Nierenzelle ist der Ort chemischer Umlagerungen, von denen eine wichtige durch diese Anschauungen einige Beleuchtung erhalten kann: die Umwandlung der Salze schwacher Säuren in die Säuren. Aus den theoretischen und experimentellen Analysen von Henderson und Spiro[1]) und Gudzent[2]) geht hervor, daß z. B. die Harnsäure im Serum fast völlig als Salz, im Urin dagegen zum großen Teil als Säure enthalten ist. Für diese Umwandlung, die nur in der Nierenzelle erfolgen kann, bietet die Kapillarchemie ein bemerkenswertes Analogon. Bei der Adsorption basischer Farbstoffe durch Kohle wird der Farbstoff zerlegt, die Farbbase wird adsorbiert, und die äquivalente Menge HCl bleibt in der Lösung. Wenn die Sekretion der Harnsäure mit Hilfe einer Adsorption erfolgt, so kann das Zurückbleiben von Alkali (Kation) im Körper und die Ausführung von H^+ dadurch erfolgen, daß die undissoziierte Harnsäure besser adsorbierbar ist als ihr Salz, daß also aus dem System Uration $+ H^+ + Na^+ + OH'$ das Urat- und Wasserstoffion, deren Dissoziation gering ist, besser aufgenommen werden kann als Urat- und Natriumion, die stark dissoziiert sind.

Die Funktion der Niere, ein Sekret von anderer Reaktion zu liefern, als das Blutserum besitzt, spielt sich, wie man auch den Vorgang deuten mag, in der Nierenzelle ab. Die der Menge der im Harn ausgeführten H^+-Ionen entsprechende Menge OH'-Ionen bleibt im Körper und muß, wenn auch vorübergehend in der Nierenzelle anwesend sein. Durch diese differenten und wechselnden Reaktionen werden aber die oben besprochenen Vorgänge in einer zunächst ganz unübersehbaren Weise kompliziert. Ein kurzer Versuch (Versuchsserie H. Müller, Tabelle XVI) durch Bestimmung der Ionenacidität des Harns nach der von Henderson[3]) modifizierten Indikatorenmethode einen Einblick zu gewinnen, ob die Sekretion (Konzentration) der H^+-Ionen in einer Beziehung zu der Konzentration einer der übrigen untersuchten Stoffe steht, hat ein Resultat nicht ergeben.

Ich brauche kaum darauf hinzuweisen, daß nicht nur durch das

1) Biochem. Zeitschr. XV. 110. 1909.
2) Zeitschr. für physiolog. Chemie LXIII. 455. 1909.
3) Biochem. Zeitschrift XXIV. 40. 1910.

Auftreten der auf den Zustand der Kolloide so stark einwirkenden H^{+}- und OH'-Ionen die oben fast schematisch skizzierten Verhältnisse unendlich komplizierter werden, sondern auch durch die Vielheit der Elektrolyte und Anelektrolyte überhaupt. Wir wissen aus den Beobachtungen von W. Pauli[1]), daß Kombinationen von Salzen die Eiweißfällung teils verstärken, teils vermindern, und aus den Beobachtungen vieler Autoren geht hervor, was hier von besonderer Wichtigkeit sein kann, daß Harnstoff die Salzfällungen verhindert.

Eine Entwirrung dieses Chaos würde durch die Annahme ermöglicht, daß die Sekretion verschiedener Stoffe räumlich oder zeitlich differierte. Räumlich in weiterer Ausdehnung der Theorie von Heidenhain, analog der Anschauung von Gurwitsch[2]), der die Konzentrierung als einen dem Verteilungssatz folgenden Vorgang ansieht und verschiedene Sorten von „Vakuolen" für die Aufnahme der verschiedenen Stoffe annimmt. Nach der hier vertretenen Auffassung würden nicht verschiedene Vakuolen, sondern verschiedene Kolloide vorhanden sein, die sich durch ihre Reaktionsfähigkeit für die einzelnen Sekretionsstoffe unterscheiden. Davon soll weiter unten noch bei der speziellen Deutung der Versuchsergebnisse die Rede sein. Auch ein zeitliches Auseinanderliegen der Sekretion der einzelnen Stoffe könnte in Betracht kommen, wenn man annehmen will, daß die durch den Eintritt eines Sekretionsstoffes in der Zelle bedingte Zustandsänderung die Permeabilitätsverhältnisse ändert.

Wenn die Anschauung richtig ist, daß die durch diuretische Salze und durch Purine bedingte Konzentrationsarbeit auf dem gleichen physikalisch-chemischen Vorgang, einer Gelbildung oder Fällung beruht, so verlangt auch die durch diese Stoffe bewirkte Steigerung der Wassersekretion nach einer analogen Deutung. Die alte Annahme, daß die Wasserausscheidung durch Filtration erfolgt, darf wohl als abgetan gelten. Eine kritische Erörterung ist unnötig, da R. Höber[3]) vor kurzer Zeit eine vorzügliche Darstellung dieser Angelegenheit gegeben hat. In Übereinstimmung mit den Arbeiten von M. H. Fischer[4]), der zu dem Resultat kommt, daß der Wassergehalt der Gewebe von dem Zustand der Gewebskolloide abhängig ist, und mit einer Beobachtung von W. Pauli[5]), die zu dem Schluß führt, daß Zustandsänderungen der Biokolloide große Wasserver-

1) l. c.
2) Plügers Archiv 91. 71. 1902.
3) Physikalische Chemie und Medizin, I. Bd. S. 380 ff. 1907.
4) l. c.
5) l. c.

schiebungen erzeugen können, ist der Wassertransport durch Zellen als eine rhythmisch erfolgende Quellung und Entquellung aufzufassen. Daß diese Prozesse vom Nervensystem abhängig sind, bedarf kaum der ausdrücklichen Betonung. Daß aber auch die gelösten Bestandteile an diesen Zustandsänderungen einen aktiven Anteil haben und vielleicht gerade hier mit zeitlichen Differenzen auf den Zellinhalt wirken, dafür spricht die Tatsache, daß die Sekretionsstoffe sowohl gelbildende (Salze, Purine) als lösende (Harnstoff) sind.

In völliger Übereinstimmung mit R. Höber[1]) fasse ich die kolloidalen Stoffe des Harns als das Material oder einen Teil des Materials auf, an dem sich die Konzentrations- und Sekretionsprozesse abspielen. Meine Beobachtungen, die nach dem Plane angestellt sind, Menge- und Lösungszustand der normalen und pathologischen Harnkolloide und die Konzentrationen der wichtigsten Bestandteile zu bestimmen, sind noch nicht zahlreich genug, um die verwickelten Verhältnisse zu durchschauen. Ich will hier nur so viel mitteilen, daß Harnkolloide in den drei möglichen Zuständen anzutreffen sind, als Sol, als Gel (durch höhere Temperatur zum Sol reversibel) und in irreversibler Fällung, und daß aus meinem Versuchsmaterial hervorgeht, was in den Arbeiten von Kumoji Sasaki[2]) und M. Savarè[3]) teils niedergelegt, teils mit Wahrscheinlichkeit aus ihnen zu schließen ist, daß die Kolloidmenge mit der molaren Konzentration parallel geht, und daß die kranke Niere mehr Kolloide an den Harn abgibt als die gesunde.

Die Verknüpfung der objektiven Ergebnisse der im experimentellen Teil mitgeteilten Untersuchungen mit der theoretischen Auseinandersetzung ergibt folgendes:

Die Konzentrierung des Chlorions erfolgt unabhängig von der der andern untersuchten Stoffe und ist in dem mitgeteilten Falle von Diabetes insipidus isoliert verloren gegangen. Daraus kann man schließen, daß das Cl mit den entsprechenden Kationen, die noch nicht untersucht sind, ein eigenes Konzentrierungsmaterial besitzt.

Die Konzentrierung des Traubenzuckers erfolgt ebenfalls unabhängig von der der anderen Stoffe. Nach den Beobachtungen von M. H. Fischer[4]) ist Traubenzucker ohne Wirkung auf die Quellung von Fibrin und Froschmuskeln. Nach Hofmeister[5]) wirken Trauben- und Rohrzucker bei den Quellungsvorgängen so wie

1) l. c.
2) Hofmeisters Beiträge zur phys. u. path. Chemie IX. 386. 1907.
3) Ebenda IX. 401. 1907 u. XI. 71. 1908.
4) l. c.
5) l. c.

die Salze. Nach Freundlich[1]) begünstigen stark hydroxylhaltige organische Stoffe (Mannit, Rohrzucker usw.) das Gelatinieren. Die Divergenz dieser Anschauungen erklärt sich vielleicht durch die verschiedene chemische Natur der untersuchten Kolloide. Für die Vorgänge in der Nierenzelle kann man wohl annehmen, daß der Traubenzucker des Blutserums (von einer bestimmten Konzentration) auf den kolloiden Zellinhalt einwirkt.

Die Versuchsresultate sämtlicher Autoren stimmen darin überein, daß Harnstoff auf Kolloide nicht fällend, sondern lösend wirkt. Der aus meinen Versuchen ersichtliche Parallelismus der Harnstoff- und Phosphorsäurekurven, der bisher allerdings nur durch einen Versuch dargetane Einfluß des Calomels auf die Harnstoffkurve und der Versuch des Herrn Müller, nach dem auch die normalen Harnpurine eine Funktion im Sinne einer Steigerung der Harnstoffkonzentration ausüben, legt die Annahme nahe, daß der Harnstoff zu seiner Ausscheidung die Hilfe anderer Stoffe braucht. Über die Einzelheiten und Feinheiten dieses Vorganges läßt sich allerdings eine Vorstellung nicht gewinnen.

Die Wirkung der Diuretica auf Wasserausscheidung und Konzentrationssteigerung erfolgt durch eine Förderung der Gelbildung, die für die Wasserausscheidung nach vorangegangener Quellung zu einer stärkeren Entquellung, also einer vermehrten Wasserabgabe führt.

Für die gelegentlich beobachteten Wirkungen der lokalen Wärmeanwendung, die vielleicht zu der alten empirischen Maßnahme der Warmhaltung von Nierenkranken Beziehungen haben, läßt sich aus diesen Versuchen eine Deutung nicht gewinnen. Aus einigen nicht veröffentlichten orientierenden Versuchen, die ich gemeinsam mit C. Oehme angestellt habe, ist zu sehen, daß Temperaturen, wie sie hier schon in Betracht kommen könnten, auf den Zustand von Eiweißlösungen Einfluß haben. Untersuchungen am Tier mit Messungen der Temperatur der Niere und der Analyse des Harns werden vielleicht einen Aufschluß geben können, und die Bestimmung des Temperaturkoeffizienten könnte eine weitere Einsicht möglich machen, ob es sich hier in der Tat um Vorgänge im heterogenen System handelt.

Mitten aus gemeinsamer Arbeit wurde Hans Müller durch einen plötzlichen Tod dem Leben und den Hoffnungen entrissen, zu denen er mit seiner hervorragenden Begabung und seinem ehernen Fleiß wie selten einer berechtigte.

Göttingen, 31. Oktober 1910.

---

1) Kapillarchemie, Leipzig 1909, S. 420.

IX.

Aus dem Institut für experiment. Pharmak. der Universität Lemberg.
(Dir.: Prof. Dr. L. Popielski.)

Über die den Blutdruck herabsetzende Wirkung der Nebennieren.

Von

Dr. J. **Studzinski** (Kiew).

Mit der Frage der den Blutdruck herabsetzenden Wirkung der Nebennieren haben sich bis jetzt nur spärliche Arbeiten beschäftigt. Gürber zerstörte durch Erhitzung des Nebennierenextraktes bis 120 bis 140° C das Adrenalin, worauf der Extrakt eine Herabsetzung des Blutdruckes bewirkte. Die zweite Arbeit rührt von Lohman her. Dieser Autor hat sich, von der verbreiteten, wenn auch unrichtigen Ansicht ausgehend, daß das Cholin die Eigenschaft besitzt, den Blutdruck herabzusetzen, zum Ziele gesteckt, nach dem Cholin in den Nebennieren zu fahnden, um auf diese Weise die den Blutdruck herabsetzende Wirkung der Nebennieren nachzuweisen. Die Ergebnisse der chemischen Analyse weisen darauf hin, daß es Lohman in der Tat gelungen ist, in den Nebennieren Cholin nachzuweisen, dessen Anwesenheit in den Nebennieren schon a priori wahrscheinlich zu sein schien. Die Nebennieren sind lezithinreich. Aus dem Lezithin ist es mittels der von Lohman angewendeten chemischen Operation leicht, Cholin zu gewinnen.

In dem von Lohman mit dem von ihm gefundenen Cholin angestellten entscheidenden Experiment sinkt der Blutdruck nach ursprünglichem Steigen unter Erscheinungen von vollständigem Verschwinden des Pulses rasch bis auf 0. Augenscheinlich ist das Sinken des Blutdrucks in dem Experiment von Lohman nichts anderes als das Resultat einer Herzparalyse, nicht aber dasjenige einer Erweiterung der Gefäße. Ferner bewirkt das Cholin nach den Untersuchungen von Modrakowski nur eine Blutdrucksteigerung[1]), ohne irgendwelche Veränderungen im Organismus hervorzurufen.

1) Dies gilt sowohl für das natürliche als auch für das synthetisch dargestellte Cholin.

Dieselbe Wirkung übt das von Boruttau, sowie in der Fabrik von Kahlbaum, Schuchard in Elberfeld und von der Höchster Fabrik dargestellte Cholin aus. Das reine Cholin geht, wenn es bei gewöhnlicher Beleuchtung und Temperatur aufbewahrt wird, sehr rasch in Zersetzung über, und dann treten diejenigen Erscheinungen auf, die von den Autoren bei der Anwendung von notorisch verunreinigtem Cholin von Merck wahrgenommen werden[1]. Mit solchem verunreinigten Cholin arbeiteten Abderhalden und Fr. Müller, und infolgedessen wirkte ihr Cholin identisch mit demjenigen von Merck. Der Fehler, den die Autoren begingen, bestand darin, daß sie sich zur Reinigung des Cholins nicht der Methode von Gulewitsch bedient haben, welche, wie Modrakowski[2] nachgewiesen hat, die einzige ist, die die Reinheit des Präparats gewährleistet. Die Autoren wollten reines Cholin durch vielfache Umkristallisierung des chlorsauren Cholins gewinnen. Bei der synthetischen Darstellung des Cholins entsteht eine ganze Reihe von Nebenprodukten, die in chemischer Beziehung dem Cholin nahe stehen. nämlich Neurin, Muscarin und andere. Die Chlorsalze dieser Basen lösen sich ebenso wie Cholin leicht in Wasser und kristallisieren sich aus demselben infolgedessen gleichzeitig aus; aus diesem Grunde ist es unmöglich, die angegebenen Produkte durch mehrfache Umkristallisierung zu beseitigen. Infolgedessen konnte schon die Methode der Autoren a priori kein reines Cholin geben, was auch tatsächlich der Fall war, da das von ihnen gewonnene Cholin Erscheinungen gab, die für notorisch verunreinigtes Cholin charakteristisch sind, nämlich Verlangsamung des Pulses, Herabsetzung des Blutdruckes, Darmperistaltik, Verengerung der Pupillen und Zuckungen in den Beinen. Diese Erscheinungen werden wahrscheinlich durch einen muscarinähnlichen Körper[3] bedingt.

Somit blieb die Frage der den Blutdruck herabsetzenden Wirkung der Nebennieren offen. Die Untersuchungen von Popielski und seinen Schülern über die Wirkung der verschiedenen Organextrakte, darunter des Hirnextraktes, machten die Anwesenheit von Vasodilatin auch in den Nebennieren wahrscheinlich. Die Tatsache des Vor-

1) Das Cholin von Merck stellt ein lockeres, gelbes Pulver mit Trimethylamingeruch dar.

2) G. Modrakowski: Über die physiologische Wirkung des Cholins. Pflügers Archiv, Bd. 124 (1908), S. 601.

3) Das Vasodilatin hat mit Muscarin resp. mit verunreinigtem Cholin, worauf Popielski und seine Schüler mehrmals hingewiesen haben, nichts zu tun. Infolgedessen entspricht die Erklärung von E. Abderhalden und Fr. Müller. daß verunreinigtes Cholin einen „muscarinartig wirkenden Stoff", ein sogen. „Vasodilatin" enthält, nicht den Tatsachen.

handenseins von Vasodilatin gerade in den Nebennieren ist von besonderem Interesse, da dadurch die Frage der Untauglichkeit der Einteilung der Organe in hypo- und hypertensive auf einmal gelöst war und zugleich die Richtigkeit der von Popielski aufgestellten These dargetan wurde, daß das Vasodilatin ein Bestandteil eines jeden Organs, einer jeden Zelle unseres Körpers ist.

Vor allem mußte man aus den Nebennieren das Adrenalin entfernen, das, wie aus den Untersuchungen von Popielski hervorgeht, das Vasodilatin an der Entfaltung seiner Wirkung hindert. Die Beseitigung des Adrenalins aus dem Nebennierenextrakt erwies sich als leicht ausführbar, und zwar mittels Phosphorwolframsäure, die wohl das Vasodilatin, nicht aber das Adrenalin niederschlägt. Für meine Experimente wurden verwendet: 1. Nebennieren vom Menschen, die 6—20 Stunden nach dem Tode herausgenommen wurden, und 2. trockene pulverförmige Ochsennieren, die von der Fabrik Merck aus vollkommen frischen Präparaten hergestellt wurden.

Die Nebennieren vom Menschen wurden entweder unmittelbar oder nach vorangehender Aufbewahrung in 96 proz. Alkohol zerrieben und wiederholt mit NCl übergossen. Das über dem Wasserbade eingedichtete neutrale Filtrat wurde mittels Phosphorwolframsäure niedergeschlagen. Es stellte sich heraus, daß das Adrenalin vollständig in das Phosphorwolframfiltrat übergeht. Die physiologische Untersuchung des Phosphorwolframniederschlages ergab das uns bekannte Bild der Vasodilatinwirkung: Sinken des Blutdruckes, zunächst Erregung (ca. 40″), dann Depression des Versuchstieres, Abgang von Fäces und Harn, Unkoagulierbarkeit des Blutes, Absonderung von Speichel, Tränen und Pankreassaft. Die Identizität unserer Substanz mit dem Vasodilatin wurde durch das Verhalten derselben gegenüber absolutem Alkohol, chlorsaurem Kadmium und chlorsaurem Platina nachgewiesen. Absoluter Alkohol extrahiert das Vasodilatin vollständig. Zu diesem Zwecke ließ ich den Phosphorwolframniederschlag bis zum Trockenrest verdampfen (augenscheinlich nach Entfernung der Phosphorwolframsäure) und extrahierte den Trockenrest wiederholt mit Alkohol. Nach Entfernung des Alkohols wurde der Rest in Wasser gelöst und zum Experiment verwendet, das ich im Nachstehenden beschreiben möchte.

Experiment vom 9. XII. 1910. Hund von 4,2 kg Körpergewicht. Einführung von 8 ccm 8 prozentiger Chloralhydratlösung in die Vene. Anlegung einer Pankreasfistel. Maximaldruck in der Carotis 120 mm Hg, Minimaldruck 60, durchschnittlicher Druck 90. Das Blut gerann in der Norm innerhalb 5 Minuten.

Zeit	Absonderung von Pankreassaft in mm Teilungen der mit der Pankreasfistel verbunden. Röhre in 1 Min.	Anmerkungen
7 Uhr 42 Min.	—	
„ „ 43 „	1	
„ „ 44 „	1	
„ „ 45 „	1	Einführung von 4 ccm Alkoholextrakt aus dem Phosphorwolframniederschlag (= 17 Nebennieren). Der Druck sinkt plötzlich, und der Hund schreit, reißt sich fort. Nach 40 Sek. beruhigt er sich, Maximaldruck 60, Minimaldruck 20, durchschnittlicher Druck 40 mm Hg.
7 Uhr 46 Min. 32 Sek.		Beginn der Absonderung von Pankreassaft, d. h. 1 Min. 2 Sek. nach der Einführung.
7 Uhr 47 Min.	37	Entnahme von Blut in ein Reagenzgläschen.
„ „ 48 „	65	
„ „ 49 „	55	
„ „ 50 „	40	
„ „ 51 „	45	
„ „ 52 „	50	
„ „ 53 „	27	Der Druck begann zu steigen.
„ „ 54 „	15	In dem mit Blut gefüllten Reagenzgläschen fielen die Formelemente aus. Oberhalb derselben befindet sich durchsichtiges Plasma von gelblich-blasser Farbe.
„ „ 55 „	12	
„ „ 56 „	11	
„ „ 57 „	10	
„ „ 58 „	8	
„ „ 59 „	5	
8 Uhr 0 „	4	
„ „ 1 „	3	
„ „ 2 „	2	
„ „ 37 „		Der Druck ist zur Norm zurückgekehrt und das Blut gerann im Reagenzgläschen nach 38 Stunden.

Wir sehen also, daß der Alkoholextrakt das gewöhnliche Bild der Vasodilatinwirkung gibt: Sinken des Blutdruckes, Verringerung der Koagulierbarkeit des Blutes, Abtrennung des Plasmas von den morphologischen Elementen, Erregung des Tieres mit nachfolgender

Depression und reichliche Absonderung von Pankreassaft. Wie oben bereits erwähnt, bringt chlorsaures Platina das Vasodilatin nicht zum Ausfallen. Dasselbe gilt auch für die Nebennieren. Der Alkoholextrakt aus dem Phosphorwolframniederschlag der Nebennieren wurde durch alkoholische Lösung vom chlorsauren Platina im Überschuß gefällt. Nach der Entfernung des Platina aus dem Filtrat mittels H_2S wurde folgendes Experiment ausgeführt:

Experiment vom 31. XII. 1909. Hund von 7,5 kg Körpergewicht. Tracheotomie. Durchschneidung des Rückenmarks unterhalb der Medulla oblongata. Anlegung einer Pankreasfistel.

Zeit	Absonderung von Pankreassaft in mm-Teilungen der mit der Pankreasfistel verbunden. Röhre in 1 Min.	Anmerkungen
5 Uhr 22 Min.	0	
„ „ 23 „	0	
„ „ 24 „	0	
„ „ 25 „	0	Blutdruck: Maximum 80, Minimum 72, im Durchschnitt 76 mm Hg.
„ „ 26 „	0	Einführung von 5 ccm Filtrat nach Fällung mittels chlorsaurem Platina (= 20 Nebennieren). Der Druck sinkt.
„ „ 27 „	0	Blutdruck: Maximum 42, Minimum 28, im Durchschnitt 35 mm.
„ „ 28 „	4	
„ „ 29 „	6	
„ „ 30 „	4	
„ „ 31 „	6	
„ „ 32 „	4	
„ „ 33 „	4	
„ „ 34 „	3	
„ „ 35 „	2	Um 5 Uhr 45 Min. kehrte der Blutdruck zur Norm zurück.

Es unterliegt somit keinem Zweifel, 1. daß die Nebennieren ein Sinken des Blutdruckes bewirken, 2. daß dieses Sinken des Blutdruckes durch das Vasodilatin bedingt wird.

Von Interesse war es, die Wechselbeziehungen zwischen Vasodilatin und Adrenalin festzustellen. Die Ansicht Popielskis, daß das Adrenalin auf die glatten Muskelfasern, das Vasodilatin aber auf die Endungen der vasomotorischen Nerven wirke, findet Bestätigung in meinen Untersuchungen. Wenn man mittels aus den Nebennieren

gewonnenen Vasodilatins (bei Berechnung von 2,6 Nebennieren pro kg Körpergewicht des Hundes) den Blutdruck herabsetzt und das peripherische Ende des N. splanchnicus reizt, so tritt innerhalb neun Minuten keine Steigerung des Blutdruckes ein, und doch bewirkt 0,1 mg Adrenalin bei einem Hunde von 8 kg Körpergewicht sofort die für diese Dosis übliche Steigerung des Blutdruckes. Es ist sicher, daß das Adrenalin bei affizierten Endungen des N. coeliacus den Blutdruck nur durch Einwirkung auf die glatten Muskeln der Blutgefäße hat steigern können. Daß das Adrenalin auf die glatten Muskeln wirkt, geht auch aus direkten Experimenten an der isolierten unteren Extremität hervor. Auf den rechten Oberschenkel des Versuchshundes wurde ein fest schließender Tourniquet angelegt. Durch die A. femoralis ließ man Lockesche Flüssigkeit fließen. Als die Reizung des N. ischiadicus und N. cruralis die Menge der aus der Vene femoralis ausfließenden Flüssigkeit schon garnicht veränderte, fügte ich zu Lockes Flüssigkeit 1 cm^3 Adrenalin Takamire 1 : 10000 hinzu. Nach 50″ sank die Menge der ausfließenden Flüssigkeit von 7 cm^3 auf 5 cm^3 pro 1′ und nach 2′ zeigte sich kaum 1 Tropfen pro 1′. Daraus geht klar hervor, daß das Adrenalin nur auf die glatte Muskulatur seine Wirkung ausüben konnte.

Die im Vorstehenden beschriebenen Experimente sind von großem praktischem Interesse, da sie zeigen, daß die Wirkung des Adrenalins durch eine genügend große Dosis Vasodilatin aufgehoben werden kann. [1])

Nachdem diese Arbeit beendet war, erschien die Arbeit von Roger: „Les substances hypotensives des capsules surrenales“ (Comptes rendus de la Société de Biologie, 16 et 23 Juillet 1910), in welcher dieser einige chemische Operationen anführt (Dialisieren, Auflösen in Aceton, Amyl-Alkohol, Äther) und auf Grund seiner sehr ungenauen Untersuchungen zu der Annahme gelangt, daß die Nebennieren einige den Blutdruck erniedrigende Körper enthalten. Ich muß aber hervorheben, daß, wenn wir zum Extrahieren vollständig trockene, wasserfreie Nebennieren benutzen, der den Blutdruck erniedrigende Körper weder in den Aceton, und in den Amyl-Alkohol oder Äther übergeht. Wie der Autor seine chemischen Versuche anstellte, ersehen wir aus folgender Stelle: „Enfin le liquide restant après tous ces traitements possède un pouvoir hypotenseur très manifeste.“

1) Ich muß hier erklären, daß ich vorläufig nicht in der Lage bin, Vasodilatin für praktische Zwecke herzustellen. Im Handel gibt es Vasodilatinpräparate unter etwas anderen Bezeichnungen. So stellt das Hormonal (Peristaltikhormon von Zuelzer) eine schwache Lösung von Vasodilatin dar. Dasselbe gilt auch für das verkäufliche Sekretin.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

Über das histologische und funktionelle Verhalten der Nebennieren beim hungernden Kaninchen.

Von

Dr. Franz Lucksch.

Im 6. Heft des 63. Bandes dieses Archivs berichteten Vernulet und Dmitrowsky aus dem Institut für allgemeine Pathologie in Moskau über das Verhalten der chromaffinen Substanz bei hungernden Kaninchen. Die beiden Verfasser fanden, daß sich die Marksubstanz der Nebennieren von Kaninchen, welche mehrere Tage gehungert hatten, nicht mehr chromiere. Sie ziehen daraus den Schluß, daß das Hungern einen besonderen Einfluß auf die Marksubstanz der Nebenniere habe, und daß ein Teil der beim Hungern auftretenden asthenischen Symptome auf den Ausfall der Funktion des Nebennierenmarkes zurückzuführen sei, überhaupt wird von den Verfassern stillschweigend Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes und Adrenalingehalt identifiziert, was unter anderem nach den Untersuchungen von C. Ciaccio (Jahresber. über d. Fortschritte d. Tierchemie usw. 1907) nicht ohne weiteres angeht: Die histologische Reaktion ist Ausdruck der Bildung einer Chromverbindung, die Adrenalinreaktion in Lösungen mit Chromat beruht auf Oxydation des Brenzcatchinkörpers und hat einen ganz anderen Farbenton als jene.

Ich habe seinerzeit bei Untersuchungen über Allgemeinerkrankungen und ihren Einfluß auf die Marksubstanz der Nebennieren [1]) auch in Betracht gezogen, welchen Einfluß der Hunger auf diesen Teil der betreffenden Organe haben könnte. In meiner damaligen Publikation findet sich folgender darauf bezüglicher Passus:

1) Funktionsstörungen der Nebenniere bei Allgemeinerkrankungen, Intoxikationen und Infektionen. Wiener klinische Wochenschrift 1905. Nr. 14.

„B. Hunger.

Ich ließ zwei Tiere durch 13 Tage hungern (Wasser nach Belieben); das Körpergewicht beider war von 3310 g auf 2390 g, resp. von 3250 g auf 2510 g herabgesunken. Die Tiere wurden durch Verbluten getötet, die blutdrucksteigernde Wirkung ihrer Nebennieren ergab normale Werte, und zwar Steigerung um fast 60 mm, bei dreifacher Verdünnung noch um 11 mm.“

Aus diesem Passus geht hervor, daß die blutdrucksteigernde Fähigkeit des Nebennierenextraktes sich ebenso verhielt wie die eines Nebennierenextraktes normaler Kaninchen; die Funktion dieser Organe, für die die blutdrucksteigernde Wirkung ihres Extraktes ein Index ist, der sich allgemeiner Anerkennung erfreuen dürfte, hatte danach durch Hunger augenscheinlich nicht gelitten.

Damals hatte ich die Chromierung des Nebennierenmarkes nicht in meine Untersuchungen einbezogen; ich habe dies nunmehr nachgeholt und damit den Froschaugenversuch verbunden, der noch empfindlicher ist als der seinerzeit verwendete Kymographionversuch, auf den ich nach dem Ausfall des ersten Froschaugenversuches verzichten zu können glaubte. Es wurde stets von demselben Tiere die eine Nebenniere zu histologischen Zwecken, die andere zur funktionellen Prüfung verwendet.

Die Versuche verliefen wie folgt:

I. Kaninchen 2400 g schwer, hungert vom 7. 12. bis 17. 12. (Wasser nach Belieben). Am 17. 12. durch Verbluten getötet (Gewicht 1810 g). Die eine Nebenniere wiegt 0,13 g, wird verrieben und mit 13 ccm physiologischer Kochsalzlösung durch 24 Stunden in der Kälte extrahiert. Der Froschaugenversuch ergibt nach zwei Stunden in der Konzentration von 1 : 100 maximale Erweiterung der Pupille, bei 1 : 1000 mittlere, bei 1 : 10000 keine Erweiterung mehr.

Die andere Nebenniere wurde zwei Tage in 3 1/2 % wässeriger Kaliumbichromatlösung und zwei Tage in Müller-Formol fixiert, sodann in Paraffin eingebettet. Befund am Schlusse der Versuchsprotokolle!

II. Kaninchen 2700 g schwer, hungert vom 7. 12. bis 19. 12. Gewicht jetzt 1980 g; durch Verbluten getötet. Froschaugenversuch mit einer Nebenniere: nach zwei Stunden 1 : 100 maximale Pupillenerweiterung, 1 : 1000 sehr wenig, 1 : 10000 keine Erweiterung mehr.

Die zweite Nebenniere bleibt drei Tage in Kaliumbichromatlösung und drei Tage in Müller-Formol, sodann Einbettung in Paraffin. Befund unten.

III. Kaninchen 4200 g schwer, hungert vom 7. 12. bis 21. 12; Gewicht nunmehr 3200 g. Durch Verbluten getötet. Froschaugenversuch mit einer Nebenniere: nach einer Stunde bei 1 : 100 maximale Erweiterung, bei 1 : 1000 mittlere, bei 1 : 10000 eben noch merkbare.

Die Fixierung der zweiten Nebenniere erfolgte wie bei Versuch II.

Die Schnittpräparate von den Nebennieren aller drei Kaninchen (nach 10, 12 und 14 tägiger Hungerperiode) wurden zur Begutachtung Herrn Prof. Dr. A. Kohn vorgelegt. Herr Prof. Kohn dürfte der kompetenteste Begutachter derartiger Präparate sein. Derselbe gab folgenden Befund ab: Die Chromierung in den drei vorgelegten Präparaten erscheint normal. Im Präparate vom Tiere Nr. III zeigen die chromaffinen Zellen zahlreiche scharf begrenzte Vakuolen; die Chromierung aber war auch in diesem Präparate nicht geringer.

Wenn ich nun noch erwähne, daß Herr Doz. Dr. Kahn unabhängig von mir ein Tier nach achttägiger Hungerperiode untersuchte und dabei die gleichen Resultate sowohl im histologischen Präparate als bei der funktionellen Prüfung im Froschaugenversuch und am Kymographion erhielt, welchen Befund er mir freundlichst zur Verfügung stellte, kann ich die tatsächlichen Bemerkungen schließen.

Ich komme also nach meinen früheren und meinen jetzigen Versuchsresultaten zu dem Schlusse, daß das chromaffine Gewebe durch den Hunger nicht in essentieller Weise beeinflußt wird, wie dies etwa bei verschiedenen Giften der Fall ist. Ein eventuell bei noch länger dauerndem Hungerzustand oder bei den durch Hunger zugrunde gegangenen Tieren vielleicht einmal auftretender Defekt der Chromierbarkeit oder der blutdrucksteigernden Fähigkeit des Nebennierenextraktes solcher Tiere müßte danach als Teilerscheinung (nicht als Ursache) der dabei auftretenden Kachexie aufgefaßt werden, wie wir ihn bei der letzteren ja manchmal beobachten.

XI.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Fr. Schultze.

Über den Einfluß von Kältereizen auf den Liquordruck und die Gehirngefäße.

Von

Privatdozent Dr. **H. Stursberg**, Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 4 Kurven.)

Die Beeinflussung der Gehirngefäße und des Druckes in der Schädelrückgratshöhle durch Kälte- oder Wärmeeinwirkung auf die äußere Haut ist bereits mehrfach experimentell untersucht worden, ohne daß aber bisher übereinstimmende Ergebnisse erzielt wurden.

O. Müller[1]) nahm auf Grund seiner Partialwägungen an, daß die Gefäße des Gehirns sich ebenso verhielten wie diejenigen des Splanchnikusgebietes, also entgegengesetzt wie die peripheren Gefäße. Verengerung der letzteren bei Kälteeinwirkung träfe mit Erweiterung der Gehirngefäße zusammen, bei Wärmeeinwirkung sei das Verhalten umgekehrt.

Bei weiteren gemeinschaftlich mit Siebeck[2]) ausgeführten Untersuchungen fand O. Müller, daß auch bei kurarisierten Hunden unter der Einwirkung kalter Bäder in allen Versuchen ein Ansteigen der Gehirnvolumkurve eintrat, welches er auf aktive Erweiterung der Gehirngefäße zurückführen zu können glaubte, und daß beim Menschen Kälteeinwirkung auf die Beine eine Zunahme des Lumbaldruckes hervorrief. Warme Bäder hatten bei Hunden im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Menschen die gleiche Wirkung und zwar, wie O. Müller und Siebeck meinen, infolge Überwiegens der mechanischen bzw. sensiblen Reizung. Ersatz der warmen Bäder durch heiße Luft ergab dagegen auch beim Tier Abnahme des Gehirnvolumens. Auch nach dem Ergebnisse dieser Versuche bestände also ein entgegengesetztes Verhalten der Gehirngefäße und der peripheren Gefäße im Sinne des Dastre-Moratschen Gesetzes.

1) O. Müller. Über die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einflusse thermischer Reize. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82, S. 547.

2) O. Müller und R. Siebeck. Über die Vasomotoren des Gehirns. Zeitschr. f. exper. Pathologie und Therapie, 4. Bd. 1907. S. 57.

Gegen die Versuchsanordnung O. Müllers und die Folgerungen, welche dieser aus seinen Kurven zieht, hat E. Weber[1]) eine Reihe von meines Erachtens berechtigten Einwänden vorgebracht, die den Wert der Untersuchungen Müllers zweifelhaft erscheinen lassen. Weber hat in seinen überaus sorgfältigen Versuchen selbst zwar die Wirkung von Temperaturreizen nicht nachgeprüft, wohl aber einwandfrei nachgewiesen, daß Reizungen der verschiedensten peripheren Nerven eine aktive Erweiterung der Gehirngefäße auslösen können, daß aber diese Wirkung nur bei etwa einem Drittel der untersuchten Tiere erkennbar war.

Strasburger[2]) berichtet kurz über Versuche bei einem Manne mit Schädeldefekt. Er fand im Gegensatz zu O. Müller bei Kaltreizen erst eine Abnahme, später wieder eine Zunahme des Gehirnvolumens, also gleichsinniges Verhalten der Haut- und Gehirngefäße. Kalte Übergießung des Kopfes hatte das gleiche Ergebnis wie ebensolche Einwirkungen auf die Unterarme oder die Füße. Wärmeanwendung hatte entgegengesetzten Erfolg. Strasburger hält aber weitere Versuche an geeigneten Personen für notwendig, um festzustellen, ob ein derartiges Verhalten beim Menschen die Regel bildet.

Winkler[3]) endlich glaubt die Befunde O. Müllers, soweit Kälteeinwirkung von der Bauchhaut aus in Frage kommt, bestätigen zu können. Dagegen fand er Sinken der Gehirnvolumenkurve bei Kälteanwendung auf die Kopfhaut, erhob hier also den gleichen Befund wie Strasburger. Wärmeeinwirkung in Form eines mit 50° warmem Wasser getränkten Umschlages auf die Bauchhaut verursachte kein Ansteigen der Volumenkurve des Gehirns, während ein solches bei Begießen der Bauchhaut mit Wasser von 50° eintrat. Winkler ist der Ansicht, daß der mechanische Reiz des Übergießens hier „fördernd und bahnend auf die Wirkung des thermischen Reizes eingewirkt hat". Anwendung von Wärme auf den Kopf des Versuchstieres hatte nach Winkler Vermehrung des Gehirnvolumens zur Folge.

Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, ist bisher noch keine Klarheit über die Einwirkung von Temperaturreizen auf die Gehirngefäße und auf den Hirndruck erzielt worden, und deswegen scheinen mir weitere Untersuchungen um so wünschenswerter, als für unser therapeutisches Handeln genauere Kenntnis dieser Verhältnisse von wesentlichem Nutzen sein könnte.

Die Verschiedenheit der Beurteilung seitens der einzelnen Untersucher ist wohl zum Teil durch die außerordentlich verwickelten Ver-

1) E. Weber. Über die Selbständigkeit des Gehirns in der Regulierung seiner Blutversorgung. Arch. f. Anatomie und Physiologie 1908, physiol. Abteilung S. 457; ferner: Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin 1910.

2) Julius Strasburger. Einführung in die Hydrotherapie und Thermotherapie. Jena 1909. S. 50f.

3) E. Winkler. Über die Einwirkung von thermischen Hautreizen auf das Gehirnvolumen. Monatsschrift für die physikalisch-diätetischen Heilmethoden. I. Jahrgang, 8. Heft, 1909.

hältnisse, zum anderen Teil durch die Verschiedenheit der nicht immer einwandfreien Versuchsanordnung zu erklären. Unter Bezugnahme auf die Untersuchungen E. Webers hat Strasburger[1]) bereits auf ersteren Punkt hingewiesen und betont, daß bei Anwendung eines Temperaturreizes mehrere Einwirkungen nebeneinander einhergehen, welche das Gehirnvolumen in verschiedener Weise beeinflussen können. Denn neben dem Temperaturreiz, der meines Erachtens auch nicht ohne weiteres mit einem sensiblen Reiz anderer Art verglichen werden darf, sondern noch eigenartige Wirkungen zu haben scheint, kommen besonders bei Kälteanwendung Unlustgefühle in Frage, die nach Weber eine Abnahme des Gehirnvolumens zur Folge haben, und unter Umständen auch wohl eine Schreckwirkung, welche, wieder nach den Versuchen von Weber, eine Gefäßerweiterung im Gehirn hervorruft. Besonders diese psychischen Wirkungen wird man stets berücksichtigen müssen, auch bei Versuchen an kurarisierten Tieren, da ja bei ihnen das Bewußtsein wahrscheinlich nicht oder wenigstens nicht völlig aufgehoben ist. Inwieweit derartige Vorgänge im einzelnen Falle eine Rolle spielen, wird sich oft nur sehr schwer entscheiden lassen. Jedenfalls ist man aber nicht berechtigt, jede beobachtete Änderung in der Gefäßfüllung bei erhaltenem Bewußtsein der Versuchspersonen oder des Versuchstieres als Wirkung des Temperaturreizes als solchen aufzufassen. Daß übrigens Veränderungen der Gehirngefäßweite nicht etwa ausschließlich durch Vermittelung psychischer Vorgänge ausgelöst werden, sondern daß auch eine Beeinflussung der Gehirngefäßnerven stattfinden kann, ohne daß der Reiz durch die sensiblen Bahnen zur Hirnrinde fortgeleitet wird, geht aus Beobachtungen E. Webers bei Tieren mit durchschnittenem Rückenmark hervor.

Weiter ist in allen Fällen, in denen nicht nur das reine Hirnvolumen, sondern die Druckschwankungen in der geschlossenen Schädelrückgratshöhle gemessen werden, die Beurteilung dadurch erschwert, daß bekanntlich schon geringfügige Änderungen des venösen Abflusses den Liquordruck in beträchtlichem Maße beeinflussen und dadurch eine Änderung der Weite der Gehirngefäße vortäuschen können. Diese Fehlerquelle ist von O. Müller und Siebeck augenscheinlich nicht ausreichend berücksichtigt worden, da sie, wie schon E. Weber hervorhob, dem Liquor keinen freien Abfluß bei ihren Versuchen ließen. Auch Winkler, der allerdings keine näheren Angaben über sein Verfahren macht, scheint diese Fehlerquelle nicht

1) a. a. O.

beachtet zu haben, wenigstens wenn die in einer anderen Arbeit[1]) gemachten Angaben über sein Vorgehen auch für die Untersuchungen über die Temperaturwirkung zutreffen.

Daß eine stärkere venöse Stauung am Kopf sehr beträchtliches Ansteigen des Liquordruckes veranlaßt, ist bekannt und auch von mir in früheren Versuchen über die Wirkung der Kopfstauung beobachtet worden[2]). Wichtig für die in Rede stehenden Untersuchungen ist aber der Umstand, daß schon eine verhältnismäßig unbedeutende Erschwerung der Atmung durch Belastung der unteren Teile des Brustkorbes oder des Bauches eine deutliche Zunahme des Liquordruckes hervorruft. Z. B. zeigt die nebenstehende Kurve 1, die mittels der später zu besprechenden Versuchsanordnung gewonnen wurde, ein deutliches Ansteigen, unmittelbar nachdem Brust und Bauch des Tieres mit einer dünnen Bleiplatte im Gewichte von zuerst 200, dann 500 g vorsichtig belastet worden waren.

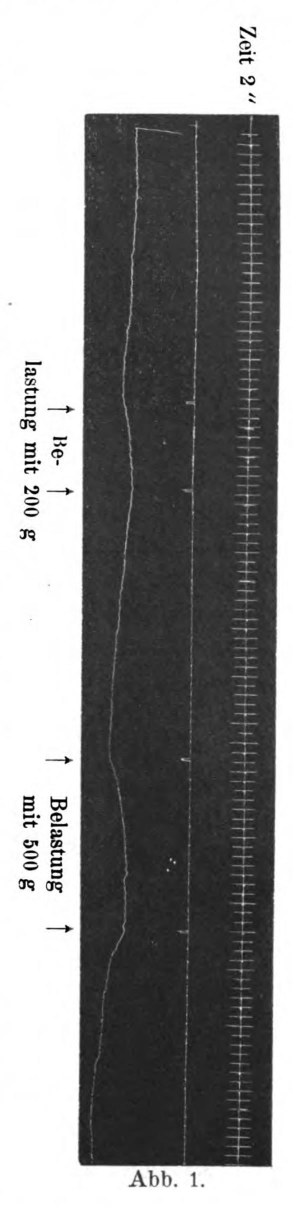


Abb. 1.

Wenn demnach Müller und Siebeck ihre Versuchshunde in eine Wanne lagerten und mit Bleiplatten so festlegten, daß beim Eingießen des Wassers keine Verschiebungen des Tieres zustande kamen, so genügt meiner Ansicht nach der durch den Auftrieb des Wassers hervorgerufene Druck, der ja weit stärker ist als die z. B. bei Gewinnung der abgebildeten Kurve angewandte Belastung, um auch ohne jede Beeinflussung der Gehirngefäße eine Drucksteigerung in der Schädelhöhle herbeizuführen. Dadurch ließe sich mög-

1) E. Winkler. Versuche über die Beeinflussung des intracraniellen Volumens durch einige Arzneimittel. Wiener med. Wochenschr. 1910 Nr. 23—26.

2) Stursberg. Kritische und experimentelle Beiträge zur Frage der Verwendbarkeit der Bierschen Stauung bei Hirnhautentzündungen. Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 20.

licherweise der im Hinblick auf die Weberschen Versuche und meine später zu besprechenden Befunde auffallende Umstand erklären, daß Müller und Siebeck in allen Versuchen ein positives Ergebnis erzielten, ferner auch der von ihnen beobachtete Gegensatz zwischen der Wirkung warmer Bäder und heißer Luft, da bei ersteren der Wasserdruck einwirkte, bei letzteren nicht. Allerdings erhielt Winkler auch beim einfachen Begießen der Bauchhaut mit heißem Wasser, wie bereits erwähnt, eine Steigerung des Druckes im Schädel, die Kurve 4 seiner Arbeit, welche er als Beleg hierfür anführt, ist aber nicht ausreichend beweiskräftig, weil bereits vor der Hitzeeinwirkung die Volumkurve des Gehirns ausgesprochene Neigung zum Steigen zeigt, die nur vorübergehend vor der Ausführung der Begießung durch eine Senkung unterbrochen wird. Auch verläuft die Blutdruckkurve nach der Wasseranwendung (vielleicht infolge einer starken Änderung der Atmung?) so unregelmäßig, daß auch aus diesem Grunde der Versuch wohl nicht als einwandfrei gelten kann. Auch die Kurve 1 von Winkler, in der übrigens entgegen seiner Annahme doch ein geringer Anstieg des Blutdruckes erkennbar ist, könnte durch Belastung des Leibes durch den Umschlag hervorgerufen sein.

Umgekehrt genügt schon die Entfernung eines ziemlich unbedeutenden auf dem Versuchstiere ruhenden Gewichtes, z. B. in meinen Versuchen einer zum Zudecken benutzten Wolldecke, um ein deutliches Sinken des spinalen Druckes herbeizuführen, wie das ja auch aus Kurve 1 ersichtlich ist, in der nach Entfernung des Gewichtes die Kurve wieder sinkt. Daß jede Änderung der Atmung auch Schwankungen des Druckes im Schädel hervorrufen kann, ist unter diesen Umständen selbstverständlich.

Endlich sind bei Messungen des Druckes ohne freien Abfluß der Cerebrospinalflüssigkeit noch diejenigen Einrichtungen zu berücksichtigen, welche dazu dienen, den Druck in der Schädelhöhle gleichmäßig zu erhalten. Sie bestehen vor allem in der Möglichkeit des Ausweichens von Liquor nach der Rückgratshöhle und der Verdrängung von Blut aus den großen Blutleitern und den Venengeflechten.

Man wird aus diesen Gründen bei allen derartigen Untersuchungen streng unterscheiden müssen zwischen solchen, die Auskunft über das Verhalten der Gehirngefäße geben, und solchen, welche nur den Druck in der Schädelrückgratshöhle messen. Zu ersteren gehören die Untersuchungen mit freiem Abfluß des Liquor nach der auch von E. Weber benutzten Anordnung von Roy und Sherrington, zu letzteren z. B. diejenigen von O. Müller und Siebeck, von Winkler und auch

wohl alle Untersuchungen beim Menschen, gleichgültig, ob ein Schädeldefekt oder die Lumbalpunktion die Druckmessung ermöglicht. Rückschlüsse auf das Verhalten der Gehirngefäße dürfen bei der letzteren Versuchsanordnung nur dann gezogen werden, wenn sich die vorher besprochenen Fehlerquellen mit Sicherheit ausschließen lassen.

Zur Ausführung der Versuchsreihe, über die im folgenden kurz berichtet werden soll, wurde ich besonders dadurch veranlaßt, daß mir bei einigen, gemeinsam mit Dr. Eschbaum ausgeführten Lumbalpunktionen die Hervorrufung einer Druckzunahme durch Kälteeinwirkung auf die Beine der Kranken, entgegen den Feststellungen von O. Müller[1]), Bingel[1]) und Hans Curschmann[2]), nicht einwandfrei gelang. Wir hatten vielmehr den Eindruck, daß eine wesentliche, im Steigrohr deutlich erkennbare Drucksteigerung nur dann eintrat, wenn von den Kranken während der Kälteeinwirkung gepreßt wurde, oder wenigstens eine Änderung der Atmung eintrat. Bei einer Kranken mit normalen Druckverhältnissen, welche nach entsprechender Belehrung den Kältereiz ohne jede erkennbare Reaktion vertrug und besonders völlig ruhig weiteratmete, war keine Zunahme, eher eine Abnahme des Druckes erkennbar, während es bei den übrigen untersuchten Kranken nicht gelang, eine Muskelanspannung oder Atmungsänderung bei Einwirkung der Kälte zu vermeiden.

Curschmanns Beobachtung ist sehr eigenartig. Er fand bei seinem Kranken, der an eitriger Meningitis litt, keine Einwirkung von Schreien und Pressen auf den Abfluß des dicken, eitrigserösen Liquors, dagegen starke Zunahme des Abflusses bei Kälteeinwirkung auf die Beine. Eine Erklärung für dieses Verhalten fehlt mir, da Pressen usw. von ganz erheblichem Einfluß auf den Liquordruck ist, während selbst starke Erweiterung der Gehirngefäße doch wohl nur eine geringe Einwirkung haben kann.

Die Kurve, welche O. Müller und Siebeck in ihrer Arbeit als Beleg für die Einwirkung der Kälte auf den Liquordruck beim Menschen wiedergeben, scheint mir für die Annahme einer Änderung der Gehirngefäßweite nicht beweisend. Abgesehen davon, daß auch schon vor der anscheinend den Beginn der Kälteeinwirkung bezeichnenden Zacke auf der Grundlinie die Atemschwankungen unregelmäßig sind, erfolgt der Anstieg fast augenblicklich und außerdem so steil, wie man das bei Gefäßreaktionen doch im allgemeinen nicht zu sehen pflegt. Eine Druckzunahme im Liquor infolge plötzlicher Stauung in den Venen, wie sie z. B. durch Anspannung der Bauchmuskeln im Augenblick der Kälteeinwirkung zustande kommen kann, würde dagegen die Kurve sehr wohl erklären.

---

1) Vergleiche O. Müller und Siebeck, a. a. O. Seite 79f.

2) Curschmann. Über artifizielle Drucksteigerungen des Liquor cerebrospinalis als Hilfsmittel bei der Lumbalpunktion. Therapie der Gegenwart, Aug. 1907.

Bei meinen mit Unterstützung von Dr. Eschbaum und Dr. Schaafhausen ausgeführten Versuchen an Hunden, die zunächst nur die Feststellung des Liquordruckes unter Kälteeinwirkung auf die Haut bezweckten, suchte ich die oben besprochenen Fehlerquellen nach Möglichkeit zu vermeiden. Zunächst nahm ich zur Ausschaltung einer Schreck- oder Unlustwirkung sämtliche Versuche bei mit Morphium und Äther narkotisierten Tieren vor. Ich mußte aber dem Einwand begegnen, daß durch die angewandten Betäubungsmittel möglicherweise die Gefäßnerven gelähmt würden, und führte zu diesem Zwecke eine an anderer Stelle[1]) veröffentlichte Versuchsreihe aus, die ergab, daß die Chloroformnarkose die Gefäßreflexe aufhebt, während sie in Morphium-Äthernarkose erhalten bleiben.

Der demgegenüber noch mögliche Einwurf, daß lediglich die Nerven der Gehirngefäße durch die Narkose gelähmt würden, ist wohl an und für sich wenig wahrscheinlich und wird auch durch eine Kurve von E. Weber[2]) widerlegt, die eine deutliche Veränderung des Gehirnvolumens auf sensiblen Reiz bei einer narkotisierten Katze erkennen läßt. Die Art der Narkose ist allerdings nicht angegeben.

Zur Abkühlung der Tiere kamen kalte Vollbäder nicht in Frage, da sie ohne Festlegung der Tiere, die als beträchtliche Fehlerquelle vermieden werden mußte, nicht ausführbar gewesen wären. Ich benutzte deshalb entweder Ätherbegießungen, durch die sich eine sehr starke Abkühlung herbeiführen läßt, oder lagerte die Tiere in eine ganz flache Wanne und begoß sie mit kaltem Wasser, welches sich nach dem Herabfließen in der Wanne ansammelte. Die eine Seite des Hundes kam dadurch in das kalte Wasser zu liegen, ohne daß ein nennenswerter Auftrieb zustande kam. Ein mechanischer Reiz durch das Aufgießen des Wassers ließ sich natürlich nicht ganz vermeiden, er ist aber bei vorsichtigem Vorgehen jedenfalls nur sehr unbedeutend, zumal die Haut der Tiere noch durch die Haare vor unmittelbarer Einwirkung des Reizes geschützt ist. Selbstverständlich waren nur kurzhaarige Hunde verwendbar, weil eine längere Behaarung eine Durchnässung bis auf die Haut verhindert hätte.

Um einen möglichst großen Temperaturgegensatz zu erzielen, wurden die Tiere im Beginne des Versuches durch Bedecken mit einer wollenen Decke sorgfältig warmgehalten, mehrfach auch noch

1) Stursberg. Über das Verhalten des Blutdruckes unter der Einwirkung von Temperaturreizen in Äther- und Chloroformnarkose usw. Mitt. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, 22. Bd. 1910. I. Heft.

2) a. a. O. Einfluß psychischer Vorgänge usw. S. 298.

durch einen unter die Decke geleiteten Heißluftstrom oder auf andere Weise erwärmt.

Zunächst versuchte ich den Druckablauf ohne Aufzeichnung einer Kurve durch Ablesung am Steigrohr, entsprechend dem Vorgehen bei meinen früheren Untersuchungen über Kopfstauung, vorzunehmen, da ich besonders nach der Mitteilung Curschmanns beträchtliche Druckzunahmen erwarten konnte. Tatsächlich traten aber entweder überhaupt keine, bei dieser Art der Ablesung erkennbaren Druckänderungen, selbst bei Anwendung sehr starker Abkühlung vorher erwärmter Tiere, auf, oder aber sie waren nur geringfügig und erfolgten außerdem gelegentlich so langsam, daß ein zufälliges Zusammentreffen nicht auszuschließen war. Selbstverständlich wurde in diesen wie in den später zu besprechenden Versuchen stets darauf geachtet, daß das Steigrohr auch tatsächlich freie Verbindung mit dem Subarachnoidalraum hatte, was sich ja leicht durch das Bestehen der Atem- oder Pulsschwankungen, von Druckanstieg beim Aufheben des Kopfes des Tieres usw. feststellen ließ. Über 1—3 mm Wasser hinausgehende Drucksteigerungen wurden nur zweimal beobachtet, einmal unter dem Einflusse einer erheblich vertieften Atmung, das andere Mal in einem Versuche, in welchem unmittelbar vor der Einwirkung des Kaltreizes durch Abnahme zur Erwärmung benutzter Sandsäcke ein Druckabfall von 25 mm herbeigeführt worden war. Beiden Beobachtungen fehlt demnach für die Beurteilung der Kältewirkung ausreichende Beweiskraft.

Unter diesen Umständen schien mir die Aufzeichnung der Druckänderungen wünschenswert, um auch geringere Schwankungen durch den vergrößernden Schreibhebel sichtbar zu machen. Ich benutzte den Schlayerschen Schwimmer[1]) und erhielt damit in 14 Versuchen brauchbare Kurven. Eine Druckänderung bei Kältewirkung wurde in fünf Fällen vollständig vermißt (zweimal bei Ätherbegießung, dreimal nach Wassereinwirkung der oben beschriebenen Art). Bei drei von diesen Versuchen wurde allerdings eine größere Morphiumgabe angewandt als gewöhnlich und ich hatte den Eindruck, als wenn bei diesem Vorgehen eine Neigung zu allmählicher Drucksenkung bestände. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß vielleicht das Morphium in größeren Gaben (0,2 g und mehr bei mittelgroßem Hund unter die Haut eingespritzt) eine derartige Wirkung ausübt, kann aber nichts Bestimmtes hierüber behaupten, weil in einem anderen Versuch bei gleicher Morphiumgabe eine derartige Abnahme nicht eintrat.

1) Schlayer, Zentralbl. f. Physiologie 1906. Bd. 20. S. 257.

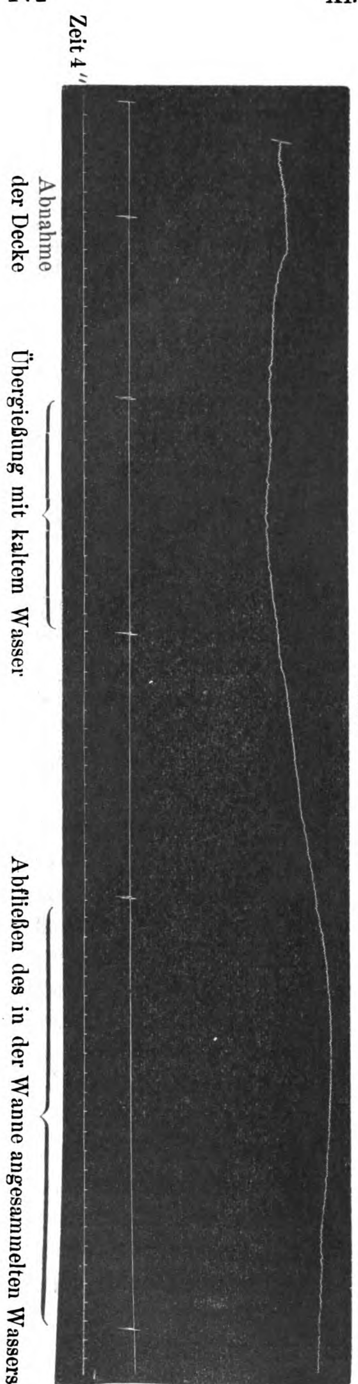


Abb. 2

Selbstverständlich wird man aber nicht ausschließen können, daß trotz des fehlenden Anstieges des spinalen Druckes eine Umfangszunahme des Gehirns durch Gefäßerweiterung stattgefunden hat, die aber nicht in der Kurve zum Ausdruck kam, weil die Druckzunahme durch Verdrängung von Blut aus den Venen sogleich ausgeglichen wurde. Jedenfalls könnte eine derartig verdeckte Ausdehnung der Gehirngefäße aber wohl nur geringfügig gewesen sein.

In den übrigen Versuchen war eine Druckzunahme auf Kältereiz erkennbar, die sich aber stets in engen Grenzen hielt. Die stärkste Zunahme betrug 12 mm auf der Kurve, d. h. bei einer durch die Länge des Schreibhebels bedingten, mehr als elfmaligen Vergrößerung tatsächlich nur etwa 1 mm. Die Art des Druckanstieges wechselte. Meist erfolgte die Aufwärtsbewegung nur langsam, etwa in der gleichen Art wie die Kurve des Carotisdruckes sich bei Kälteeinwirkung zu heben pflegt. In einem Versuche ist die Kurve (Abb. 2) geradezu derartig, daß sie mit einer durch ein gedämpftes Quecksilbermanometer unter Kälteeinwirkung geschriebenen Carotiskurve verwechselt werden könnte. Nur zwei Kurven zeigen einen etwas steileren Anstieg (Abb. 3 u. 4), der aber gegenüber der oben erwähnten Kurve 22 von O. Müller und Siebeck noch sehr flach erscheint. In beiden Kurven ist im Beginne des Anstieges aber eine venöse Stauung durch Atmungsänderung nicht aus-

zuschließen. Denn in Abb. 3 erkennt man deutlich eine Beschleunigung der Atmung, im unmittelbaren Anschluß an den Kältereiz, während in der anderen Kurve (Abb. 4) die vorher deutlichen Atemschwankungen vorübergehend ganz verschwinden.

Auf Grund der bisherigen Darlegungen glaube ich zu dem Schlusse berechtigt zu sein, *daß zwar unter Kälteeinwirkung auf die Haut eine Steigerung des Druckes im Wirbelkanale und im Schädel eintreten kann, daß sie aber im allgemeinen zu gering ist, um praktisch eine wesentliche Bedeutung beanspruchen zu können.*

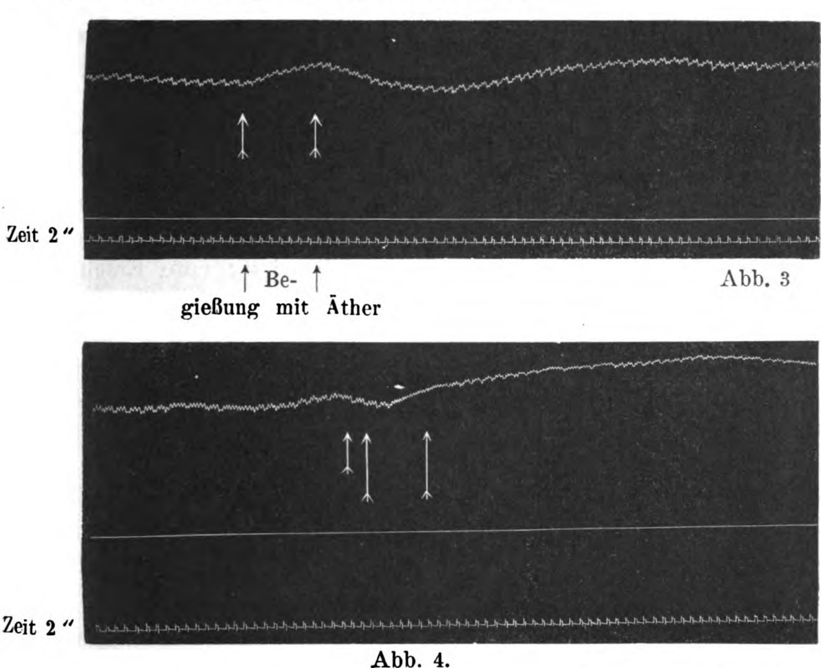


Abb. 3

Abb. 4.

Der kleine Pfeil bezeichnet die Abnahme der Decke, die beiden großen Pfeile die Dauer der Ätherbegießung.

Bei Erörterung der Frage, wodurch die Drucksteigerung bedingt ist, scheidet die Annahme einer vermehrten Liquorabsonderung als Ursache der Erhöhung mit Rücksicht auf die Schnelligkeit der Druckänderung wohl aus, da eine Abscheidung beträchtlicher Liquormengen in so kurzer Zeit, wenigstens nach unseren jetzigen Kenntnissen, kaum angenommen werden kann. Plötzliche und verhältnismäßig starke Druckzunahme wie in den Kurven 3 und 4 ist stets auf venöse Stauung verdächtig und in dieser Richtung genau zu prüfen. Läßt

sich aber eine Stauung ausschließen, so bleibt endlich nur die Annahme einer Erweiterung der Hirngefäße als Erklärung für die Druckzunahme übrig. Für diese Fälle wird man zu prüfen haben, ob es sich um eine aktive Erweiterung handelt, ob also unsere Versuchsergebnisse als Beweis für die Ansicht O. Müllers angesehen werden dürfen, daß die Gehirngefäße dem Dastre-Moratschen Gesetz unterliegen, oder ob nur eine Dehnung der Gehirngefäße durch den steigenden allgemeinen Blutdruck vorliegt. Die Art des Anstieges in den meisten meiner Kurven schien mir für die Annahme einer passiven Dehnung zu sprechen und ich suchte daher zur Stütze für diese Annahme geeignete Vergleichskurven zu gewinnen, indem ich in einer Reihe von Versuchen eine Blutdrucksteigerung ohne Kälteeinwirkung hervorrief. Chemische Mittel kamen zu diesem Zweck nicht in Frage, da sie häufig eine andere Einwirkung auf die Gehirngefäße wie auf die übrigen Gefäßgebiete haben, wodurch die Beurteilung noch weiter erschwert worden wäre, dagegen war die durch Druck auf große Schlagadern hervorgerufene Blutdrucksteigerung sehr wohl verwendbar. Da Druck auf die Bauchaorta gleichzeitig eine Erschwerung der Atmung und dadurch beträchtliche Zunahme des Liquordruckes veranlaßt, übte ich durch zwei Holzstäbe, deren Enden an einer Seite mit Gummischlauch verbunden waren, während die entgegengesetzten Enden mit der Hand zusammengedrückt werden konnten, einen Druck auf den Oberschenkel aus und konnte so ohne jede Bewegung oder Verschiebung des Tieres den Puls in der Schenkelschlagader zum Verschwinden bringen. Gleichzeitige Anwendung einer derartigen Klemme an beiden Oberschenkeln war ohne Schwierigkeit möglich. Die Annahme, daß neben der mechanisch bedingten Steigerung des Blutdruckes noch eine besondere Einwirkung des sensiblen Reizes auf die Hirngefäßnerven stattfände, ist bei den narkotisierten Tieren wohl recht wenig wahrscheinlich.

Schon bei Abklemmung eines Schenkels trat mehrfach eine Zunahme des Liquordruckes ein, die aber an Stärke hinter der durch die Kälteeinwirkung hervorgerufenen zurückblieb, dagegen war bei gut gelungener Abklemmung beider Schenkel mehrfach ein Druckanstieg zu verzeichnen, welcher die durch Kälte hervorgerufene Zunahme erreichte oder auch deutlich übertraf. Völliges Fehlen einer Drucksteigerung bei dieser Versuchsanordnung und bei wiederholter Prüfung wurde nur in einigen der oben erwähnten Fälle beobachtet, in denen auch Kälte keinen erkennbaren Anstieg des Druckes veranlaßte. Die Drucksteigerung klang meist schnell ab und sank gewöhnlich, entsprechend dem von der Blutdruckkurve her bekannten Verlauf, bis unter den Ausgangswert.

Dieses Ergebnis spricht durchaus dafür, daß bei

meinen Versuchstieren jedenfalls für die große Mehrzahl der Fälle eine besondere durch die Kälteeinwirkung hervorgerufene Betätigung der Gehirngefäßnerven nicht angenommen zu werden braucht, sondern daß die Druckzunahme durch Dehnung der Gehirngefäße infolge der allgemeinen Blutdrucksteigerung durchaus erklärt ist.

Immerhin sind aber doch noch Anhaltspunkte dafür gegeben, daß wenigstens in einigen Versuchen auch aktive Änderungen der Gehirngefäßweite stattgefunden haben. So fällt an der in Abb. 3 wiedergegebenen Kurve auf, daß nach dem ersten Anstieg ein Absinken des Druckes bis zur ursprünglichen Höhe stattfindet, dem dann wieder eine beträchtliche Zunahme bis zu der vorher bereits vorübergehend erreichten Höhe folgt. Daß es sich hier lediglich um einen Nachlaß der venösen Stauung gehandelt habe, die wir auf Grund der kürzeren Atemschwankungen vermuten mußten, ist mir nicht besonders wahrscheinlich, da das Absinken des Druckes schon zu einer Zeit erfolgt, wo die Atemschwankungen noch stark verkürzt sind. Ich möchte vielmehr glauben, daß eine aktive Verengerung der Gehirngefäße stattfand, die dann wieder nachließ oder von dem weiter ansteigenden allgemeinen Blutdruck überwunden wurde. Eine Abnahme des zunächst angestiegenen allgemeinen Blutdruckes möchte ich nicht annehmen, weil ich einen ähnlichen Verlauf bei unter gleichen Bedingungen gewonnenen Blutdruckkurven nie beobachtet habe.

Ferner ist hier zu erwähnen, daß mehrfach nach Ablauf der Drucksteigerung eine Senkung unter den Ausgangswert eintrat, auch in solchen Versuchen, in denen vorher der Druck keine Neigung zum Sinken gezeigt hatte. Die Senkung unter die Ausgangshöhe erfolgte meist auffallend spät, z. B. in zwei Versuchen stark drei Minuten nach Beginn des Anstiegs. Da ich bei meinen mehrfach erwähnten Vorversuchen eine stärkere Senkung des Blutdruckes im Anschlusse an die Erhöhung nie nachweisen konnte, so dürfen wir auch hier wohl an eine aktive Verengerung der Gehirngefäße denken.

Eine Bestätigung dieser Auffassung brachte einer von zwei Versuchen, die ich zur Nachprüfung meiner Ergebnisse nach der Hürthleschen Methode der Druckmessung in Carotis und Circulus arteriosus ausführte. In beiden Versuchen erfolgte der Anstieg des Blutdruckes bei Kälteeinwirkung völlig gleichmäßig in beiden Kurven und im ersten Versuche blieben sie dauernd gleichlaufend. Im zweiten Versuche trat dagegen stark zwei Minuten nach Beginn des Anstieges ein starkes Sinken des Druckes (um 10 mm Hg = 20 Proz. des ursprünglichen Wertes) im Circulus arteriosus ein, während der Carotis-

druck noch über dem Ausgangswert blieb. Daraus folgt zunächst, daß die Wirksamkeit der gefäßverengernden Nerven des Gehirns erhalten war, und ferner, daß sich die Gehirngefäße zu einer Zeit zusammenzogen, in welcher auch die Hautgefäße noch verengt waren. Durch Druck auf die Schenkelschlagadern oder die Bauchaorta hervorgerufene Blutdrucksteigerung hatte völlig gleichlaufende Erhebungen der Kurven mit anschließenden Senkungen zur Folge. Im zweiten Versuch waren zufällig die durch Druck auf die Aorta hervorgerufenen Steigerungen den durch Kälte veranlaßten völlig gleich; sie betrugen beide Male 6 mm in der Carotis und 3,5 mm im Circulus arteriosus.

Auf Grund dieser Befunde ist anzuerkennen, daß auch bei der von mir benutzten Versuchsanordnung aktive Veränderungen der Gehirngefäßweite, besonders im Sinne einer Verengerung, vorkommen können. Sie sind aber jedenfalls nicht derart, daß von einem ausgesprochenen Gegensatz zwischen dem Verhalten der Gehirngefäße und der peripheren Gefäße im Sinne O. Müllers gesprochen werden könnte. Vielmehr stimmen meine Ergebnisse mit den Befunden E. Webers insofern gut überein, als sie ebenfalls für eine weitgehende Selbständigkeit der Gehirngefäßnerven gegenüber den anderen Gefäßnervengebieten des Körpers sprechen.

Auch in meinen Versuchen ist es ebenso wie bei den von Weber angestellten auffallend, daß bei der großen Mehrzahl der benutzten Tiere keine aktiven Änderungen der Gehirngefäßweite durch den angewandten Reiz ausgelöst wurden, sondern daß nur bei einzelnen ein derartiger Erfolg zu beobachten war. Weber vermutet den Grund dieses Verhaltens darin, daß die schweren vorbereitenden Eingriffe in seinen Versuchen den empfindlichen Mechanismus, durch welchen die Reize zum Gehirn fortgeleitet werden, beeinträchtigt haben könnten, und führt unter anderem als Beweis hierfür das Verschwinden zuerst vorhandener Reizwirkung nach Vornahme weiterer Operationen, z. B. Freilegung des Rückenmarkes, an. Diese Anschauung kann für meine Versuche nicht zutreffen, da ja bei ihnen derartige Eingriffe nicht erforderlich waren und auch absichtlich nach Möglichkeit vermieden wurden. Man müßte hier schon die Narkose allein verantwortlich machen, diese Annahme ist aber, wie oben bereits ausgeführt wurde, nicht wahrscheinlich. Eher wäre daran zu denken, daß die Kälteanwendung im allgemeinen bei den größtenteils an Kälte gewöhnten Tieren keinen hinreichend starken Reiz darstellte, um das, wie Weber annimmt, durch Einschaltung des sympathischen Systems vor zu heftiger Beeinflussung geschützte Gehirngefäßzentrum zu erregen.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag.

Über die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan).

Von

Dr. **Emil Starkenstein**, Assistent am Institute.

Bei Untersuchungen über die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihren Derivaten fanden Nicolaier und Dohrn[1]), daß einigen Körpern dieser Reihe die Fähigkeit zukomme, die Harnsäureausscheidung beim Menschen zu steigern. Von den in dieser Richtung untersuchten Substanzen zeigten die genannte Eigenschaft vor allem die Phenylderivate der Chinolincarbonsäuren und unter diesen ganz besonders die 2-Phenylchinolin 4-Carbonsäure, die auch als 2-Phenylcinchoninsäure bezeichnet wird. Sie hat die Formel $C_{16}H_{11}NO_2$ und folgende Konstitution.

HC CCOOH
C
HC CH
HC $C \cdot C_6H_5$
C
HC N

Die Substanz kristallisiert in kleinen farblosen Nadeln (Schmelzpunkt 208—209 ° C.), ist in Wasser fast unlöslich, leicht löslich in Alkalien und beim Erwärmen auch in verdünnten Säuren. Sie löst sich ferner leicht in heißem Alkohol, Aceton und siedendem Eisessig, schwer dagegen in Äther und Benzol. Sie ist von bitterem Geschmack.

Nachdem Nicolaier und Dohrn die relative Ungiftigkeit der Substanz nach Verabreichung per os an Hunden, Kaninchen, an

1) Nicolaier und Dohrn: Über die Wirkung der Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 93, 331. 1908.

einem Schweine und an einem Hahn festgestellt hatten, gingen sie zu den Versuchen an Menschen über. Sie führten zunächst solche an sich selbst aus und wiederholten dieselben dann an anderen gesunden Personen. Die Einzeldosen schwankten von 0,25—1 g, die höchste Tagesdosis betrug 5 g.

Das wesentlichste Ergebnis dieser Versuche war, daß kurze Zeit nach Einnahme der Substanz der Harn mehr oder weniger trübe gelassen wurde, ohne daß sich Beschwerden von seiten der Harnorgane zeigten. Die Trübung des Harns löste sich beim Zusatz von Alkalien, verschwand, wenn der Harn erwärmt wurde. Ließ man den Harn bei Zimmertemperatur einige Zeit stehen, so nahm die Trübung meist erheblich zu. Das sich beim Stehen des trüben Harns bildende Sediment hatte vielfach eine leicht rötliche Farbe und löste sich beim Erwärmen vollkommen auf, erschien aber beim Abkühlen des Harns wieder.

Die mikroskopische Untersuchung des trüben Harns hatte das Vorhandensein von rundlichen Gebilden ergeben, die zuweilen eine radiäre Streifung zeigten und im polarisierten Lichte betrachtet sich als doppelt lichtbrechend erwiesen. Sie zeigten sowohl in morphologischer Beziehung als auch in ihrem Verhalten zu chemischen Agentien eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ablagerungen von harnsauren Salzen, wie sie Ebstein und Nicolaier[1]) bei Kaninchen nach Einverleibung von Harnsäure in den Nieren und im Harn beobachtet und beschrieben haben.

Der in dem frisch entleerten trüben Harne enthaltene Niederschlag gab die Murexidreaktion und so sprach alles dafür, daß die Trübung des Harns nach Einnahme von Phenylcinchoninsäure durch die Ausscheidung harnsaurer Salze bedingt sei. Daß das Ausfallen derselben im frisch gelassenen Harne nicht etwa durch abnorme Löslichkeitsverhältnisse bedingt sei, sondern durch einen vermehrten Gehalt des Harns an Harnsäure, haben die weiteren Untersuchungen von Nicolaier und Dohrn ergeben.

Die genannten Autoren fanden nach Verabreichung von Phenylcinchoninsäure eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung von 78.3—331.1 Proz.

Nach Aussetzen der Phenylcinchoninsäure sinkt der Harnsäurewert unter die Norm und steigt erst allmählich wieder zu den normalen Werten an.

---

1) Ebstein und Nicolaier: Über die Ausscheidung von Harnsäure durch die Nieren. Virchows Arch. 143. 337. 1896.

Die Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf die Ausscheidung der Harnsäure unterscheidet sich in Bezug auf zeitlichen Verlauf, Intensität und Ursache von der ähnlichen Wirkung der Salicylpräparate und ist mit dieser gewiß nicht zu identifizieren.

Nicolaier und Dohrn haben versucht, eine Erklärung für diese eigenartige Wirkung der Phenylcinchoninsäure zu finden:

Zunächst konnten sie feststellen, daß es sich hier um eine Vermehrung der endogenen Harnsäure handle, da das gleiche Phänomen auch bei purinfreier Diät auftrat.

Daß der Überschuß an Harnsäure aus der verabreichten Substanz selbst entstehe, erscheint nach der Konstitution der Phenylcinchoninsäure, die überdies partiell unverändert im Harn wieder erscheint, ausgeschlossen.

Die Überproduktion an Harnsäure scheint nach Ansicht Nicolaiers und Dohrns eine toxische Wirkung von Phenylcinchoninsäure zu sein und zwar auf diejenigen Faktoren, die bei der Harnsäurebildung in Betracht kommen.

Ob die gesteigerte Bildung der endogenen Harnsäure durch einen vermehrten Zellzerfall, oder durch vermehrten Auf- und Abbau der Zellkernsubstanzen oder endlich durch eine Beschleunigung der enzymatischen Oxydation der in den Muskeln gebildeten Purinbasen, insbesondere des Hypoxanthins, bedingt ist, ließ sich noch nicht entscheiden, doch halten Nicolaier und Dohrn die letztgenannte Möglichkeit für die wahrscheinlichste Ursache des Phänomens. Daß die Harnsäurevermehrung durch Störung der Harnsäureoxydation bedingt sei, erscheint den Autoren unwahrscheinlich, da ein diesbezüglicher Versuch mit Rinderniere negativ ausfiel.

Am Schlusse ihrer interessanten Mitteilungen geben Nicolaier und Dohrn die Anregung, die Wirkung der Phenylcinchoninsäure auch in pathologischen Fällen, bei Störungen des Purinstoffwechsels zu prüfen, da die bedeutende Vermehrung der Harnsäureausscheidung durch Phenylcinchoninsäure vielleicht auch eine therapeutische Verwendung dieser Substanz ermöglichen könnte.

In diesem Sinne haben seither Tschernikow und Magat[1]) an einer Reihe von Patienten Versuche angestellt und kamen zu folgenden Resultaten:

---

1) Tschernikow und Magat: Zur Frage des Einflusses der Phenylcinchoninsäure (Atophan) auf die Harnsäureausscheidung bei mit podagrischer Diathese und mit Rheumatismus behafteten Kranken. Charkower mediz. Journal. 1910. (Durch frdl. Vermittlung der Firma Schering in Übersetzung zugestellt.)

Phenylcinchoninsäure bedingt stets eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung, ohne Rücksicht auf die Diät der Patienten. Nach wiederholter täglicher Verabreichung der Substanz tritt eine Grenze der Wirkung ein, nach der eine Steigerung der Harnsäureausscheidung trotz fortgesetztem Gebrauch der Säure nicht mehr beobachtet wurde. Manchmal wurde gleichzeitig Steigerung der Diurese bemerkt. Bei keinem der Patienten bis auf einen mit Fettherz, wurde irgendwelche subjektive und objektive Nebenerscheinung beobachtet.

Bei Personen mit harnsaurer Diathese wurde unmittelbar nach der Verabreichung der Phenylcinchoninsäure Besserung des objektiven und subjektiven Zustandes beobachtet, die in der Mehrzahl der Fälle ziemlich lange anhielt.

In Fällen von akutem und exazerbiertem Gelenkrheumatismus wurde ein auffallend rascher Effekt erzielt, nicht dagegen bei chronischem Rheumatismus.

I.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Wirkung der Phenylcinchoninsäure haben ergeben, daß dieser Substanz eine spezifische Wirkung auf den Purinstoffwechsel zukommt. Da eine Erklärung derselben bisher noch nicht gegeben war, so stand zu erwarten, durch das Experiment hierüber Aufschluß zu erhalten, vielleicht auch neue Gesichtspunkte in der Harnsäurefrage zu gewinnen.

Zu unseren Versuchen hatte uns die „Chemische Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering)" in Berlin die Phenylcinchoninsäure, die sie mit dem Namen „Atophan" bezeichnet, zur Verfügung gestellt und es sei ihr hierfür auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen.

Nicolaier und Dohrn haben es zwar schon versucht, bei einem Versuche an einem Schweine die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Phenylcinchoninsäure zu studieren, doch ist dieser Versuch mangels an quantitativen Allantoinbestimmungen unvollkommen; wir wissen heute durch die Arbeiten Wiechowskis[1])

1) Wiechowski: Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel, Hofmeisters Beiträge XI. 109. 1907.

Wiechowski: Über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 60. 185. 1909.

Wiechowski: Das Vorhandensein von Allantoin im normalen Menschenharn und seine Bedeutung für die Beurteilung des menschlichen Harnsäurestoffwechsels. Biochem. Zeitschrift 19. 368. 1909.

Wiechowski: Das Schicksal intermediärer Harnsäure beim Menschen und der Allantoingehalt des menschlichen Harns; nebst Bemerkungen über Nachweis und Zersetzlichkeit des Allantoins. Biochem. Zeitschrift 25. 431. 1910.

über den Purinstoffwechsel, daß zwischen Mensch und den übrigen Säugetieren hinsichtlich des Harnsäureschicksals eine scharfe Grenze gezogen werden muß. Wiechowski kam in dieser Frage auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen zu dem Schlusse, daß beim Menschen die Harnsäure das Endprodukt des Purinstoffwechsels darstellt und nur ein ganz kleiner Bruchteil als Allantoin zur Ausscheidung gelangt, während die übrigen Säugetiere Harnsäure weiter oxydieren können, so daß bei diesen Allantoin als Endprodukt des Purinstoffwhsls angesehen werden muß, während hier Harnsäure nur in geringer Menge ausgeschieden wird.

Wenn nun beobachtet wurde, daß Phenylcinchoninsäure beim Menschen eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung bedingt, so sollte dem bei Säugetieren eine vermehrte Allantoinausscheidung entsprechen, vorausgesetzt, daß die Substanz bei beiden Organismen gleichartige Wirkung entfaltet.

Bevor wir nun derartige experimentelle Studien in Angriff nahmen, wollten wir uns von der Wirkung der Phenylcinchoninsäure am Menschen überzeugen.

Ich habe zu diesem Zwecke mehrere Versuche an mir selbst durchgeführt, dabei meistens bei purinfreier Diät.

Die Harnausscheidung gestaltete sich am Versuchstage, hinsichtlich der Harnfarbe, der Trübung usw. in ähnlicher Weise, wie sie Nicolaier und Dohrn beschrieben haben.

Die näheren Details dieser Versuche sind aus Tabelle I, VI, VII und VIII ersichtlich.

Tabelle I.

Versuchsperson: Verfasser. Gewicht 61 kg.

Datum	Harnmenge in ccm	Gesamt Ū in g	Verhältnis der Ū zum Normaltag in g	Verhältnis der Ū zum Normaltag in %	Anmerkung
13.—15. VI.	—	—	—	—	Purinfreie Diät
16. VI.	1230	0,3690	—	—	dtto.
17. VI.	1200	0,7470	+ 0,3780	+ 102,27	dtto. und 3 mal 0,5 g Phenylcinchoninsäure
18. VI.	1230	0,3295	— 0,0395	— 10,70	Purinfreie Diät

Der in Tabelle I mitgeteilte Versuch zeigt zunächst in Bestätigung der Befunde Nicolaiers und Dohrns ein Ansteigen der Harnsäureausscheidung um 102 Proz. am Versuchstage und ein Sinken derselben um fast 11 Proz. unter die Norm am Nachtage.

An den beiden Tagen wurde auch eine Allantoinbestimmung in je 1 l Harn nach der Methode Wiechowskis vorgenommen. Es gelang an beiden Tagen, wie sonst in der Norm, nur ganz geringe Mengen Allantoins in Kristallen zu erhalten, woraus hervorgeht, daß die bedeutende Änderung der Ū-Ausscheidung die Allantoinausscheidung unbeeinflußt ließ.

Es wurde weiters an Hunden und Kaninchen der Einfluß der Phenylcinchoninsäure auf die Allantoin- und Harnsäureausscheidung festgestellt.

Tabelle II zeigt vorerst die Resultate derartiger an Kaninchen durchgeführter Versuche.

Tabelle II.

Kaninchen 1820 g.

Datum	Harnmenge in ccm	Allantoin in g	Anmerkung
6. V.	20	0,0906	
7. „	40	0,0960	
8. „	75	0,0369	0,5 g Phenylcinchoninsäure in Natr. carb. gelöst subkutan
9. „	40	0,0537	
12. „	45	0,0620	0,5 g Phenylcinchoninsäure per os
13. „	45	0,0276	

Der in Tabelle II mitgeteilte Versuch am Kaninchen fiel gegen unsere Erwartung aus; denn die Zufuhr von Phenylcinchoninsäure hatte nicht nur keine Vermehrung der Allantoinausscheidung zur Folge, sondern eine bedeutende Abnahme derselben. Da sich bei den Versuchen am Kaninchen einige bisher noch nicht aufgeklärte methodische Schwierigkeiten zeigten und sich auf Grund der Versuche Wiechowskis Hunde ebenso wie Kaninchen hinsichtlich des Purinstoffwechsels verhalten, so wurden zu den weiteren Versuchen stets Hündinnen verwendet; dieselben waren 8—14 Tage vor dem Versuche kolpotomiert worden, so daß der Harn durch Katheterisieren ohne Schwierigkeit quantitativ gewonnen werden konnte. Die Resultate derartiger Versuche bringen die Tabellen III—V.

Das wesentlichste Ergebnis der Versuche am Hunde ist eine Bestätigung des Resultates beim Kaninchen. Die Allantoinausscheidung, die an den Normaltagen ziemlich konstant ist, wird nach Injektion von Phenylcinchoninsäure oder nach oraler Zufuhr der Substanz bedeutend beeinträchtigt, bisweilen verschwindet sie bis auf Spuren.

Tabelle III.

Weißer Spitz 8040 g.

Datum	Harnmenge in ccm	Allantoin in g	Harnsäure in g	Anmerkung
18. V.	300	0,3055	0,0119	
19. „	150	0,3031	—	
20. „	330	0,2188	0,0969	1 g Phenylcinchoninsäure in Natr. carb. gelöst subkutan
21. „	300	0,2196	—	

Tabelle IV.

Hündin 5100 g.

Datum	Harnmenge in ccm	Allantoin in g	Ū in g	Anmerkung
20. VI.	210	0,20	0,0257	
21. „	210	0,20	0,0310	
22. „	160	0,19	0,0210	Futter entzogen. Wasser ad libitum
23. „	80	0,18	0,0140	
24. „	85	0,157	0,0349	0,5 g Phenylcinchoninsäure subkutan
25. „	110	0,143	0,0230	

Tabelle V.

Hündin 4500 g.

Datum	Harnmenge in ccm	Allantoin in g	Ū in g	Anmerkung
7. X.	250	0,2200	0,0355	
8. „	300	0,1900	0,0286	
9. „	325	0,0011	0,0324	0,5 g Phenylcinchoninsäure subkutan
10. „	300	0,2240	0,0217	

Bei dem Versuche, der in Tabelle III mitgeteilt ist, wurde nach Zufuhr der Substanz beobachtet, daß der Hund weniger fraß. Obwohl bereits durch die Versuche Wiechowskis (l. c.) nachgewiesen wurde, daß der Hunger auf die Allantoinausscheidung ohne Einfluß ist, habe ich doch den nächsten Versuch (Tabelle IV) am Hungertier durchgeführt. Das Resultat war das gleiche wie im ersten Versuch.

Da das Allantoin im Hundeharn ein Oxydationsprodukt der Harnsäure ist, so war es noch notwendig, die Ausscheidung der Harnsäure zu bestimmen. Ist die Herabsetzung der Allantoinausscheidung durch eine Störung der Harnsäureoxydation bedingt, so muß gleichzeitig ein Ansteigen der Harnsäureausscheidung erfolgen. Dies ist nun tatsächlich in allen Versuchen der Fall.

Besonders deutlich zeigt sich dies in dem in Tabelle III mitgeteilten Versuche.

Wir finden dort am Normaltage: 0.0119 g Ū u. 0.3031 g Allantoin
am Versuchstage: 0.0903 g Ū u. 0.2188 g „
Differenz: + 0.0850 g Ū — 0.0843 g Allantoin

Die Harnsäure des Versuchstages wurde in schönen Kristallen gewogen, die frei von Verunreinigungen waren.

0.0843 g Allantoin entsprechen 0.0903 g Ū.

Nach Abzug der am Normaltage ausgeschiedenen Harnsäure bleibt ein Rest von + 0.0850 g Ū.

Das Minus an Allantoin ist also nahezu vollständig als Harnsäure ausgeschieden worden.

Da wir in den folgenden Versuchen stets parallel mit der Abnahme der Allantoinausscheidung ein Ansteigen der Harnsäureausscheidung beobachteten, wenn auch nicht mit solcher Deutlichkeit, wie in dem in Tab. III mitgeteilten Versuche, so können wir doch den Schluß daraus ziehen, daß die vermehrte Ausscheidung der Harnsäure beim Hunde nach Phenylcinchoninsäureverfütterung durch eine Störung der Harnsäureoxydation zu Allantoin bedingt sei.

Nun haben Nicolaier und Dohrn bereits am Schweine einen derartigen Versuch durchgeführt und fanden in Übereinstimmung mit ihren Erfahrungen am Menschen eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure. Daß sich das Schwein bezüglich seines Purinstoffwechsels ebenso verhält, wie die übrigen Säugetiere, geht aus den Versuchen Schittenhelms[1]) hervor und wir finden auch im Versuche Nicolaiers und Dohrns nur geringe Harnsäurewerte. Leider ist in dem genannten Versuche die Allantoinausscheidung unberücksichtigt geblieben, doch sind darin gewisse Anhaltspunkte, daß auch hier ebenso wie in den von mir mitgeteilten Versuchen am Hunde die vermehrte Harnsäureausscheidung durch eine Störung ihrer Oxydation zu Allantoin bedingt ist. Nicolaier und Dohrn beobachteten bei dem genannten Versuche, daß die Phenylcinchoninsäure auf die Elimination

1) Schittenhelm: Über den Nukleinstoffwechsel des Schweines. Zeitschr. f. phys. Chem. 66. 53. 1910.

des Gesamtstickstoffes keinen Einfluß nahm, während die Stickstoffzahl der Purinbasen am Versuchstage in die Höhe ging. Da der normalerweise als Allantoin ausgeschiedene Stickstoff mit dem $\overset{+}{\bar{U}}$-Stickstoff mitbestimmt wird, so können wir auf Grund obiger Beobachtung annehmen, daß hier nur eine Verschiebung des Stickstoffwertes zugunsten der Purinbasen, stattgefunden hat, bedingt durch deren gestörte Oxydation.

Die Beeinflussung des urikolytischen Fermentes durch chemische Agentien läßt sich auch in vitro durch einen Oxydationsversuch von Harnsäure durch geeignete Organpulver nachweisen.

In dieser Richtung haben Nicolaier und Dohrn bereits einen Versuch mit Rinderniere angestellt, kamen aber zu einem negativen Resultat. Ich habe derartige Versuche sowohl mit Hundeleber als auch mit Rinderniere wiederholt und kam zu gleichen Ergebnissen. Eine Störung der Oxydation der Harnsäure durch überlebende Organe findet bei Gegenwart von Phenylcinchoninsäure nicht statt. Es spricht dieses Resultat jedoch keineswegs dagegen, daß eine solche Störung in vivo vor sich gehe; denn Nicolaier und Dohrn weisen bei einer andern Gelegenheit darauf hin, daß wahrscheinlich die Phenylcinchoninsäure nicht als solche, sondern in Form bestimmter Abbauprodukte ihre spezifische Wirkung auf den Purinstoffwechsel entfalte. Dies würde auch erklären, daß die im lebenden Organismus beobachtete Wirkung der Phenylcinchoninsäure nicht auch bei Oxydationsversuchen mit Organen zur Beobachtung gelangt.

Da in den bisher mitgeteilten Versuchen am Kaninchen und Hunde nur eine Abnahme der Allantoinausscheidung beobachtet wurde, gleichzeitig damit eine Zunahme der Harnsäureausscheidung, so wurde ein weiterer Versuch durchgeführt, bei dem neben Allantoin und Ū auch der Purinbasenstickstoff nach Camerer bestimmt wurde.

Versuch 6.

Eine 6150 g schwere Hündin schied aus am 20. I. 325 ccm Harn, 0.13 g Allantoin, 0.0058 g Harnsäure und 0.0036 g Purinbasen-N.

Am 21. I. 400 ccm Harn, 0.19 g Allantoin, 0.0074 g Ū, 0.0046 g Purinbasen-N.

Nun erhielt sie 1 g Phenylcinchoninsäure in Natr. carb. gelöst subkutan injiziert.

Am folgenden Tag betrug die Ausscheidung 425 ccm Harn, 0.0320 g Ū und 0.003 g Purinbasen-N. Die Allantoinausscheidung war zu gering um bestimmt werden zu können, somit sicher bedeutend herabgesetzt.

Wenn wir nun die Resultate dieser Versuche überblicken, so fragt es sich zunächst, ob wir aus denselben Anhaltspunkte für die Erklärung der spezifischen Wirkung der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Menschen gewonnen haben.

Unter Beziehung auf die Ergebnisse der Untersuchungen Wiechowskis müssen wir dies negieren; denn wenn wir eine Störung der Harnsäureoxydation als Ursache ihrer vermehrten Ausscheidung beim Hunde, Kaninchen, Schweine usw. erklärlich finden, so ist dies beim Menschen ausgeschlossen. Wiechowski hat es zur Genüge bewiesen, daß wir beim Menschen in der Harnsäure das Endprodukt des Purinstoffwechsels vor uns haben und daß von einer Oxydation der Harnsäure beim Menschen überhaupt nicht gesprochen werden kann.

Entgegengesetzte Anschauungen und Einwände wußte Wiechowski ebenfalls zu entkräften. Die Wirkung der Phenylcinchoninsäure auf den menschlichen Purinstoffwechsel muß eine ganz andere sein als beim Hunde, Schweine und anderen Säugetieren; wieder geht aus den bisher mitgeteilten Versuchen überzeugend hervor, daß wir zwischen dem Purinstoffwechsel des Menschen und der übrigen Säugetiere strenge Grenzen ziehen müssen.

II.

Die experimentellen Untersuchungen an Säugetieren hatten so zur Erklärung der Phenylcinchoninsäurewirkung beim Menschen nichts beigetragen. Es wurden daher zum Studium dieser Substanz noch Versuche am Huhn ausgeführt.

Der Vogelorganismus hat mit dem menschlichen wenigstens das eine gemeinsam, daß bei ihm die Harnsäure als Endprodukt des Purinstoffwechsels angesehen werden muß. Hinsichtlich der Harnsäurebildung steht jedenfalls die Synthese im Vordergrunde, während beim Säugetier eine solche mit voller Sicherheit noch nicht erwiesen ist. Daß jedoch auch der Vogel Harnsäure durch Oxydation von Purinbasen bildet, ist durch die Versuche Minkowskis und v. Mach[1]) nachgewiesen worden.

Es war also zu erwarten, daß beim Vogel Phenylcinchoninsäure ebenfalls eine Vermehrung der Harnsäure bewirkt, wenn die beobachtete Vermehrung beim Menschen durch eine Beeinflussung der Purinoxydation oder der möglicherweise vorhandenen Harnsäuresynthese bedingt ist.

1) v. Mach: Über die Umwandlung von Hypoxanthin in Harnsäure im Organismus der Vögel. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 24. 389. 1888.

Die Versuche wurden an Hähnen ausgeführt, die in einem Zwangskäfig gehalten wurden. Harn und Fäkalien wurden gemeinsam unter Zusatz von Karbolalkohol aufgefangen, dann mit Gips zu einer homogenen Masse verrieben und diese bei ca. 55 ° getrocknet. Man erhält auf diese Weise ein trockenes Pulver, in dem alle Bestandteile gleichmäßig verteilt sind und das für die jeweiligen Untersuchungen beliebig lange aufbewahrt werden kann. Zur Harnsäurebestimmung wurde ein aliquoter Teil mit heißem, schwach alkalischem Wasser solange extrahiert, bis das Filtrat mit ammoniakalischer Silberlösung nicht mehr reagierte. In den vereinigten Filtraten wurde die Harnsäure nach Ludwig-Salkowski bestimmt.

Im folgenden sind die Resultate dieser Versuche mitgeteilt:

Versuch 7.

Ein Hahn (1380 g) erhält, vom 2. XII. angefangen, täglich 50 g Mais als Futter, Wasser ad libitum.

Er bleibt während des Versuches im Gewichte gleich.

5. XII. = 1.2800 g Ū pro die.

6. XII. = 1.2620 g Ū „ „

Nun erhält der Hahn 1 g Phenylcinchoninsäure in Brotpillen der Nahrung zugesetzt.

Es trat daraufhin reichliche Diurese ein. Die Fäkalien zeigten gelbliche Auflagerungen.

7. XII. = 0.3986 g Ū pro die.

Am 8. und 9. XII. waren nur geringe Mengen von Harnsäure nachweisbar.

16. XII. = 1.4013 g Ū pro die.

Das Resultat dieses ersten Versuches war wiederum gegen alle Erwartung ausgefallen; denn statt der erwarteten Steigerung der Harnsäureausscheidung unter dem Einfluß von Phenylcinchoninsäure war dieselbe stark herabgesetzt worden.

Da, wie bereits erwähnt, die Oxydation der Purinbasen zur Harnsäure beim Vogel gegenüber deren synthetischen Bildung zurücktritt, so war zu vermuten, daß im vorliegenden Falle die Synthese der Harnsäure eine Störung erlitten hatte. Es war an die Möglichkeit zu denken, daß an den Tagen, wo nur wenig Harnsäure ausgeschieden wurde, vielleicht die Ausscheidung des Harnstoffs eine Steigerung erfahren hatte.

Es wurde, um dies zu erfahren, ein Teil der Fäkalien des Normaltags sowie der Versuchstage nach vorhergehender Vertreibung des Ammoniaks durch Magnesia usta mit Äther-Alkohol (1 : 3) extrahiert, die Filtrate im Vacuum zur Trockene eingedampft, dann in wenig angesäuertem Wasser aufgenommen und der N-Gehalt des Rückstands nach Kjeldahl bestimmt.

Rückstand des Äther-Alkoholextraktes:

5. XII. 0.0235 g N = 0.0504 g $\overset{+}{\text{U}}$.

7. XII. 0.0469 g N = 0.1006 g $\overset{+}{\text{U}}$.

8. XII. 0.0812 g N = 0.1714 g $\overset{+}{\text{U}}$.

An den Tagen, an denen die $\overline{\text{U}}$-Ausscheidung herabgesetzt war, gingen die $\overset{+}{\text{U}}$-Werte in die Höhe, so daß eine Störung der Harnsäuresynthese angenommen werden muß. Rechnet man das Plus an $\overset{+}{\text{U}}$ in $\overline{\text{U}}$ um, so findet man, daß dem Normaltag gegenüber ein beträchtliches $\overline{\text{U}}$-Defizit bestand, so daß auch eine Minderung des N-Zerfalls vorhanden gewesen sein muß.

Versuch 8.

In einem 2. Versuch schied ein Hahn an 2 Normaltagen 2.8573 g $\overline{\text{U}}$ aus, an den zwei Tagen nach Zufuhr von Phenylcinchoninsäure 2.4239 g $\overline{\text{U}}$. Die Harnstoffausscheidung hatte keine nennenswerte Änderung erfahren.

Die zweite Versuchstype hat somit ergeben, daß auch der Purinstoffwechsel des Vogels durch Phenylcinchoninsäure eine Störung erfährt; die Störung ist jedoch ganz anderer Art als beim Menschen und bei den Säugetieren. Auffallenderweise äußert sich in allen drei Fällen ein Einfluß der genannten Substanz auf den Purinstoffwechsel, doch immer in verschiedener Weise.

III.

Die Versuche am Huhn konnten infolgedessen auch keine Erklärung bringen für die Wirkung der Substanz beim Menschen. Es mußten daher die Versuche am Menschen wieder aufgenommen werden und zwar wurde nunmehr die Wirkung der Substanz auf den menschlichen Organismus in gewissen Einzelheiten studiert, ihr Einfluß auf die fermentative Tätigkeit menschlicher Organe, soweit diese für den Purinstoffwechsel in Betracht kommen, verfolgt.

Die Unzersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus ist einwandfrei nachgewiesen. Die vermehrte Ausscheidung von Harnsäure unter dem Einflusse der Phenylcinchoninsäurewirkung beim Menschen kann daher nicht als eine Störung einer normalen Harnsäureoxydation angesehen werden, wie wir dies für den Hund und andere Säugetiere nachgewiesen haben.

Da aber Schittenhelm und andere Autoren immer noch der Anschauung sind, daß auch im menschlichen Organismus ein Teil der Harnsäure oxydiert wird und zwar bis zu Harnstoff, so könnte

nach dieser Auffassung auch im vorliegenden Falle die vermehrte Harnsäureausscheidung im Sinne einer gestörten Oxydation gedeutet werden. Um derartigen Einwänden zu begegnen, habe ich eine Reihe von Versuchen an mir selbst ausgeführt, bei denen auf eine genaue Stickstoffbilanz geachtet wurde. Um möglichst gleiche Bedingungen für den Versuch zu schaffen, habe ich während der ganzen Versuchszeit unter vollkommen gleichen Bedingungen gelebt, die gleiche Nahrung (purinfrei) und die gleiche Flüssigkeitsmenge aufgenommen.

Bei dem in Tabelle VI mitgeteilten Versuche hielt ich folgende Diät ein:

Morgens: 250 ccm Milch, eine Semmel.

Vormittags: zwei Semmeln, 30 g Butter.

Mittags: Mehlspeise aus 50 g Weizenmehl und zwei Eiern. 100 g Kompott, zwei Eier, 250 ccm Milch, eine Semmel.

Nachmittags: zwei Semmeln, 30 g Butter.

Abends: Griesbrei aus 50 g Griesmehl, zwei Eier, eine Semmel, 3/4 l Milch, 1/4 kg Obst, zwei Semmeln mit Fett.

Die einzelnen Stickstofffraktionen wurden nach Pfaundler bzw. Krüger und Schmidt bestimmt, die P_2O_5-Bestimmung erfolgte durch Urantitration. Harnsäurewerte nach Ludwig-Salkowski.

Mit der purinfreien Diät wurde am 16. X. begonnen mit der Harnuntersuchung am 18. X. Das Resultat des Versuches ist aus Tabelle VI ersichtlich.

Nach den Anschauungen von Frank und Schittenhelm[1]) wäre der Stickstoff der Harnsäure, die im menschlichen Organismus abgebaut wird, in der Harnstofffraktion zu finden. Würde die Vermehrung der Harnsäure als Folge der Phenylcinchoninsäurewirkung durch Störung der Oxydation eines Teiles derselben zu Harnstoff bedingt sein, so müßte gleichzeitig eine Verschiebung des Stickstoffwertes von $\overset{+}{\ddot{U}}$-N zu PWS-N stattfinden und zwar zugunsten des letzteren.

In dem in Tabelle VI mitgeteilten Versuche ist wohl eine solche Verschiebung vorhanden; daß diese Zahlen jedoch — namentlich was den Harnstoffstickstoff betrifft — innerhalb der physiologischen Schwankungen liegen und nicht die Folge der Phenylcinchoninsäurewirkung darstellen, dafür spricht besonders der in Tabelle VII mitgeteilte Versuch, bei dem trotz einer bedeutenden Zunahme der Harnsäure nach Phenylcinchoninsäure der Harnstoffstickstoff keine Abnahme gefunden hat.

Bei dem in Tabelle VII mitgeteilten Versuche wurde neben der purinfreien Kost auch Natr. lactic. eingenommen. Es war immer noch an die Möglichkeit zu denken, daß die Wirkung der Phenylcinchoninsäure darin bestehe, daß sie eine sonst nur in geringem

1) F. Frank u. A. Schittenhelm. Über die Umsetzung verfütterter Nukleinsäure beim normalen Menschen. Z. f. phys. Chem. 63. 243. 1909.

Maße vorhandene synthetische Harnsäurebildung fördere. Als Komponente für diese Synthese könnte Milchsäure in Betracht kommen.

Die purinfreie Diät bei diesem Versuche war mit geringen Änderungen dieselbe wie im vorhergehenden Versuche und zwar vom 23. X. angefangen. Mit der Untersuchung der Harne wurde am 27. X. begonnen.

Die Resultate des Versuchs enthält Tabelle VII.

Wie aus diesem in Tabelle VII mitgeteilten Versuche hervorgeht, sehen wir hier wiederum ein Ansteigen des Harnsäurewertes nach Einnahme von Phenylcinchoninsäure und ein Absinken desselben unter die Norm am nachfolgenden Tage, ohne daß dabei der Wert für den Harnstoffstickstoff eine Änderung in dem oben angedeuteten Sinne erfahren würde. Ein Einfluß der zugeführten Milchsäure auf die Ū-Ausscheidung war nicht zu bemerken.

Der in Tabelle VII angeführte Versuch spricht also nicht nur nicht für die Anschauungen Schittenhelms, er enthält sogar Anhaltspunkte, die gegen die Vorstellungen Schittenhelms vom Abbau der Harnsäure sprechen.

In obigem Versuche wurde die Harnsäureausscheidung von 0.44 g auf 0.77 g gesteigert, also um 0.33 g. Da diese Vermehrung, wie später ausgeführt werden soll, wahrscheinlich durch einen gesteigerten Zerfall des Ū-bildenden Materials bedingt ist und die $\overset{+}{\bar{U}}$-Ausscheidung keine Vermehrung erfahren hat, so ist dadurch wiederum gezeigt, daß auch die endogen entstehende Harnsäure als solche ausgeschieden wird und keinen weiteren Abbau erfährt.

Eine Erklärung der Harnsäurevermehrung beim Menschen nach Phenylcinchoninsäure durch Störung der Oxydation erscheint also auch auf Grund dieser Versuche ausgeschlossen.

Aus den vorstehenden Versuchen geht hervor, daß die Phenylcinchoninsäure keine gleichgültige Substanz ist, daß sie eingreifende Veränderungen im Purinstoffwechsel hervorruft und dies führt uns wieder zu der bereits von Nicolaier und Dohrn geäußerten Ansicht, daß die Überproduktion an Harnsäure als eine Art von toxischer Wirkung der Phenylcinchoninsäure auf diejenigen Faktoren angesehen werden muß, die bei der Harnsäurebildung in Betracht kommen. Dabei erklären sich die Autoren das Absinken der Harnsäure nach der infolge von Phenylcinchoninsäuregebrauch eingetretenen Vermehrung in der Weise, daß der menschliche Körper, nachdem er größere Mengen harnsäurebildenden Materials verloren hat, mit dem noch vorhandenen spart, bis das Defizit ausgeglichen ist.

Tabelle VI.

Versuchsperson: Verfasser.

Datum	Harnmenge ccm	P_2O_5	Harnsäure g	Verhältnis der $\bar{U}$ zum Normaltag	in %	Gesamt-N g	PWS-N g	in % des Gesamt-N	$\dot{\bar{U}}$-N + Aminos. N g	in % des Ges. N	Amino-S. N	in % des ges. N	+ U-N g	in % des Ges.N	Anmerkung
18. X.	1120	3,08	0,4020	—	—	15,50	2,07	13.35	13,43	86,64	0,22	1,42	13,21	85,22	
19. X.	1165	3,08	0,3687	—	—	15,10	2,21	14,63	12,89	85,36	0,27	1,74	12,62	83,62	
20. X.	1000	3,05	0,5870	+ 0,2017	+ 52,37	14,12	2,30	16,50	11,82	83,71	0,20	1,41	11,62	82,30	3×0,5 g Phenylcinchonins. in Oblaten
21. X.	1100	3,08	0,2266	— 0,1587	— 41,18	13,99	1,56	11,16	12,43	88,84	0,13	0,92	12,30	87,92	

Tabelle VII.

Versuchsperson: Verfasser.

Datum	Harnmenge ccm	P_2O_5	Harnsäure g	Verhältnis der Ū zum Normaltag	in %	Gesamt-N g	PWS-N g	in % des Ges. N	Ū-N + Aminos. N g	in % des Ges. N	Amino-S. g	in % des Ges.N	Ū-N g	in % des Ges.N	Anmerkung
27. X.	1630	3,32	0,4710	—	—	19,83	3,14	15,83	16,69	84,16	0,20	1,00	16,49	83,16	
28 X.	1850	3,58	0,4495	—	—	18,53	2,27	12,25	16,26	87,74	0,72	3,88	15,54	83,86	
29. X.	1700	3,63	0,7701	+ 0,3099	+ 67,34	18,52	2,49	12,36	16,03	86,66	0,24	1,29	15,79	85,37	3×0,5 g Phenylcinchonins.
30. X.	1650	—	0,2755	— 0,1847	— 40,13	19,28	2,37	12,81	16,92	87,75	0,42	2,17	16,50	85,58	

Als harnsäurebildendes Material kommen vor allem die Nucleoproteide in Betracht. In einer gesteigerten Ausscheidung, der Phosphorsäure wäre ein Indikator für einen gesteigerten Nucleinzerfall gegeben. Hierauf haben bereits Nicolaier und Dohrn geachtet und fanden während der Wirkung der Phenylcinchoninsäure keine vermehrte Phosphorsäureausscheidung.

Zu gleichen Resultaten kam ich in dem in Tabelle VI mitgeteilten Versuche, wo die Phosphorsäureausscheidung am Versuchstage sogar eine geringe, allerdings nicht nennenswerte Herabsetzung erfuhr, während im Versuche der Tabelle VII ein leichter Anstieg derselben beobachtet wurde.

Zu berücksichtigen ist dabei, daß wir entsprechend der vermehrten Harnsäurezahl nach der bekannten Zusammensetzung der Nucleoproteide nur einen geringen Anstieg der Phosphorsäure erwarten dürfen. Anderseits ist aber die Phosphorsäure der Nucleoproteide in organischer Bindung vorhanden und könnte bei gesteigertem Zellzerfall entweder als solche ausgeschieden oder retiniert und angesetzt werden. Was nun vorerst die Ausscheidung organischer Phosphate durch den Harn anlangt, so ist für einen eventuellen Nachweis derselben im Harne die entsprechende Methodik zu berücksichtigen. Bei den in den obigen Tabellen angeführten Versuchen wurde die Phosphorsäure stets durch Urantitration bestimmt. Die Werte waren vor und nach Aufnahme der Phenylcinchoninsäure gut übereinstimmend. Auf Grund bereits früher von mir mitgeteilter Versuche über die Methodik der Phosphorsäurebestimmung im Harne[1]) wissen wir, daß der durch Urantitration bestimmte Phosphorsäurewert nicht bloß anorganische Phosphorsäure angibt, sondern auch häufig organische, so Glyzerinphosphorsäure oder die in den meisten Harnen vorkommende Inositphosphorsäure.

Wir wissen nicht, welcher Art die hier in Betracht kommende organische Phosphorsäure ist, können aber vermuten, daß es sich um eine Pentosephosphorsäure handelt[2]). Wir wissen auch von vornherein nicht, durch welche der gebräuchlichen Phosphorsäurebestimmungsmethoden dieselbe im Harne bestimmt werden kann; denn dies wird, wie in den übrigen Fällen, stets erst von den Eigenschaften der vorliegenden gepaarten Phosphorsäure abhängen.

Immerhin können wir, wenn wir in ein und demselben Harne die Phosphorsäure durch mehrere Methoden nebeneinander bestimmen, dafür sichere Anhaltspunkte gewinnen, ob überhaupt irgend-

1) Starkenstein: Die biologische Bedeutung der Inositphosphorsäure. Biochem. Zeitschrift 30. 55. 1910.

2) Neuberg u. Brahm: Über die Inosinsäure. Biochem. Zeitschr. 5. 560. 1908.

eine organisch gebundene Phosphorsäure nach Phenylcinchoninsäureaufnahme in Harne vorhanden ist.

Es wurde daher in einem weiteren Versuche neben der Harnsäure auch die Phosphorsäure durch Urantitration, durch die Molybdänmethode vor und nach der Veraschung bestimmt.

Das Resultat des Versuches ist aus Tabelle VIII ersichtlich.

Tabelle VIII.

Versuchsperson: Verfasser. Konstante gemischte Kost.

Datum	Harnmenge ccm	Harnsäure in g	P_2O_5 bestimmt durch			Anmerkung
			Urantitration	Molybdän direkt	Molybdän n. d. Veraschung	
7. XII.	1500	0,8235	3,2865	3,2010	3,3630	
8. „	1600	0,6784	3,5056	3,3440	3,5060	
9. „	1920	1,1462	3,1304	2,9932	3,1792	3 mal 0,5 g Phenylcinchoninsäure
10. „	1650	0,6839	—	—	—	

Der eben mitgeteilte Versuch zeigt, daß auch durch die genaue Methodik der Phosphorsäurebestimmung nicht mehr organisch gebundene nachzuweisen war, als in normalen Harnen vorhanden ist.

Es bleibt somit nur die Annahme übrig, daß bei dem möglicherweise unter dem Einflusse der Phenylcinchoninsäure eintretenden Nucleinzerfall, die freiwerdende organische Phosphorsäure retiniert und assimiliert wird.

Daß die Wirkung der Phenylcinchoninsäure beim Menschen darin besteht, daß sie das harnsäurebildende Material in irgendeiner spezifischen Weise beeinflußt, etwa derart, daß sie die Zellen rascher zum Zerfall bringt oder die Oxydation der freigewordenen Purine fördert, ist vorläufig die allein verbliebene mutmaßliche Erklärung. Es wurde noch versucht, für diese durch Fermenstudien mit menschlichen Organen unter dem Einflusse der Phenylcinchoninsäure einen experimentellen Beleg zu finden.

Ich habe das harnsäurebildende Vermögen der Menschenleber bei Gegenwart von Phenylcinchoninsäure geprüft. Die Versuche blieben erfolglos, selbst nach Zusatz von nucleinsaurem Natron.

Schließlich wäre noch an die Möglichkeit zu denken, die beobachtete Vermehrung der Ū-Ausscheidung als ein Nierenphänomen zu deuten. Es könnte unter dem Einfluß dieser Substanz die Niere für Ū durchlässiger werden, ähnlich wie nach Phlorhidzin für Zucker. Dafür würden besonders die Versuche am Hunde sprechen; dort wäre die vermehrte Ū-Ausscheidung auf Kosten des Allantoins derart zu erklären, daß die Harnsäure so rasch aus dem Körper eliminiert

wird, daß sie nicht erst zu Allantoin oxydiert werden kann. Dieser Erklärungsmodus erscheint jedoch nicht sehr wahrscheinlich. Zunächst fehlt in allen Versuchen eine gesteigerte Diurese, die eine vermehrte Ū-Ausschwemmung erklären würde, ferner erscheint es als überflüssig anzunehmen und das Problem gar nicht erschöpfend, daß die Niere, die schwankende Mengen von Harnsäure sekretorisch zu bewältigen vermag, plötzlich noch durchlässiger werden sollte.

Wir wissen, daß durch die Niere täglich einige dcg. Harnsäure ausgeschieden werden. Nach reichlicher Zufuhr von Purinen oder nach direkter Harnsäureinjektion führt die Niere auch das Plus an Harnsäure ab; es kommt also normalerweise nicht erst zur Bildung von Harnsäuredepots. Das Plus von Ū pro die nach Phenylcinchoninsäure wäre auch durch die Hilfshypothese einer gesteigerten Durchlässigkeit der Niere gar nicht aufgeklärt.

Es ist gewiß kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß durch die Phenylcinchoninsäure eine leichtere Elimination bereits vorhandener Harnsäure erfolgt, vielmehr spricht alles dafür, daß unter dem Einfluß der Substanz die zum Zerfall bestimmten Nucleoproteide rascher zum Abbau gebracht werden und auf diese Weise eine vermehrte Bildung der endogenen Harnsäure bedingen, die am folgenden Tage durch ein Herabsinken der Harnsäureausscheidung unter die Norm wieder ausgeglichen wird.

Nicolaier und Dohrn haben, wie bereits erwähnt, die Anregung gegeben, die Phenylcinchoninsäure auch bei Gichtikern zu prüfen und Tschernikow und Magat kamen, wie oben angeführt, dieser Anregung folgend, anscheinend zu einem guten Resultate[1]).

Es fragt sich nun, ob wir bei unseren Untersuchungen Anhaltspunkte gewonnen haben, die für oder gegen die therapeutische Verwendung der Phenylcinchoninsäure oder des Atophans sprechen würden.

Die eine Erfahrung ist jedenfalls voranzustellen, daß Phenylcinchoninsäure sowohl beim Säugetiere als auch beim Vogel ein-

1) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind hierhergehörige Mitteilungen von L. Heller und von Weintraud erschienen. L. Heller (Berl. Klin. Wochenschr. 526, 1911) hat Atophan bei 7 Fällen von akuter Gicht und bei 40 Fällen von Gelenksrheumatismus mit günstigem Erfolge angewendet. Leider fehlen dort Zahlen über die Harnsäureausscheidung. Weintraud (Therapie der Gegenwart. März 1911) hat das Mittel seit 2 Jahren bei einer größeren Anzahl Gichtkranker Klinisch erprobt und es wie beim akuten Gichtanfall auch zur Beseitigung alter Harnsäureablagerungen erfolgreich gefunden. Genaue Bestimmungen ergaben sehr bedeutende Steigerungen der Harnsäureausscheidung, auch bei längere Zeit (durch 12 Tage) fortgesetztem Gebrauch.

greifende Veränderungen des normalen Purinstoffwechsel herbeiführt und es muß als wahrscheinlich gelten, daß auch beim Menschen die Vermehrung der Harnsäure nach Zufuhr der Substanz untertoxischen Einflüssen steht.

Da jedoch selbst nach Zufuhr größerer Dosen weder eine objektive noch eine subjektive Änderung des Befindens eintritt, so ist die Frage zu diskutieren, ob das Atophan beim Gichtiker therapeutisch verwendet werden soll.

Die Erfahrung, daß Phenylcinchoninsäure die Harnsäurebildung steigert, würde jede Verwendung der Substanz beim Gichtiker a priori ausschließen.

Nun können wir uns aber recht wohl vorstellen, daß der Zellbestand des menschlichen Organismus derart gestaltet ist, daß stets ein Teil dem Untergang geweiht ist. Diese zum Zerfall bestimmten Nucleoproteide sind die Quellen für die frei werdenden Phosphorsäuren sowie für die endogene Harnsäure. Diese stellt bereits das Endprodukt der frei gewordenen Purinbasen dar und wird durch den Harn ausgeschieden.

Anders liegen die Verhältnisse bei der Gicht. Es sprechen zahlreiche Erfahrungen dafür, daß es sich hier um eine gestörte Ausscheidung, um eine pathologische Retention der Harnsäure im Organismus handelt. Von der endogenen Harnsäure wird in diesem Falle — bei sonstiger purinfreier Diät — nur ein kleiner Teil ausgeschieden, ein Teil jedoch bestimmten pathologischen Depots im Körper zugeführt.

Wenn nun Phenylcinchoninsäure imstande ist, einerseits den Zerfall der hierzu prädestinierten Nucleoproteide zu fördern, — daß nur solche in Betracht kommen, dafür spricht die Abnahme der Harnsäureausscheidung nach der Phenylcinchoninsäurewirkung sowie bei protrahierter Darreichung der Substanz — anderseits unter dem Einfluß der Substanz die Harnsäureretention in den Gelenken, Knorpeln usw. unmöglich würde, so wäre dies für den Gichtiker gewiß von großem Werte.

Daß das Atophan beim Gichtiker eine derartige Wirkung ausübt, erscheint auf Grund der wenigen, bisher vorliegenden Angaben wahrscheinlich.

Jedenfalls regen die bisherigen Erfahrungen zu weiteren klinischen Versuchen an und erst eine größere Anzahl derselben wird ein endgültiges Urteil ermöglichen.

Ich selbst habe weitere Untersuchungen über die Wirkung der Phenylcinchoninsäure bei künstlich gichtisch gemachten Tieren in Angriff genommen, deren Mitteilung ich mir, da die Versuche längere Zeit in Anspruch nehmen, für eine spätere Zeit vorbehalte.

XIII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Reichsuniversität Utrecht.)

Über die Wirkung des Morphins auf das Herz

(zugleich ein Beitrag zur Frage der Morphingewöhnung)[1].

Von

A. A. J. van Egmond, med. cand.

(mit 4 Textfiguren).

Einleitung.

Die Veranlassung zur vorliegenden Untersuchung war eine von der Universität Amsterdam ausgeschriebene Preisfrage, in welcher „eine experimentelle Untersuchung über die Wirkung von Morphin auf das Herz" verlangt wurde.

In den gebräuchlichen Hand- und Lehrbüchern der Pharmakologie findet man nur sehr wenige und widersprechende Angaben über die Herzwirkung des Morphins.

Nachfolgende Zitate mögen dieses veranschaulichen:

A. R. Cushny. A textbook of pharmacology. 4⁰ ed. p. 213:

Morphine has little direct action on the circulation. The heart is often slightly accelerated at first, perhaps from the slight nausea.

A. J. Kunkel. Handbuch der Toxikologie II. S. 801:

Bei Säugetieren: Die Herztätigkeit leidet sehr wenig, nach einzelnen Autoren so gut wie gar nicht. Die Verminderung der Zahl der Systolen zeigt sich, wie bei jedem Narcoticum, unabhängig vom Vagus. Auf jede Injektion erfolgt ein kurzdauerndes Absinken des Blutdruckes, das auf zentral verursachte Gefäßerweiterung bezogen wird. Erst nach sehr großen Gaben tritt eine deutliche und dauernde Senkung des Blutdruckes ein, die aus der Atmungsbeschädigung und aus der Lähmung des vasomotorischen Apparates erklärt werden kann.

S. 807: Die Herzaktion wird auch beim Menschen anfänglich wenig angegriffen. Unmittelbar auf die Morphineinspritzung erfolgt fast immer eine mäßige Pulsbeschleunigung, die aus der Schmerzwirkung, dann aber auch durch die immer sich einstellende Gefäßerweiterung und den danach

---

1) Nach einer von der Universität Amsterdam preisgekrönten Arbeit.

folgenden reflektorischem Nachlaß des Vagus-Tonus erklärt werden kann. Alsbald aber sinkt die Pulszahl, auch nach Durchschneidung der Vagi, wie dies bei jedem Schlafmittel sich einstellt.

O. Schmiedeberg. Grundriß der Pharmakologie. 5. Auflage. S. 122:

Das Herz wird in seinen Funktionen direkt nicht nachweisbar beeinträchtigt. Doch kann gegen das Ende einer letalen Vergiftung ein lähmungsartiger Zustand der automatischen motorischen Herzganglien (Herznarkose), wie man ihn in weit ausgesprochnerem Maße bei Vergiftungen mit Blausäure und mit den Stoffen der Chloroformgruppe beobachtet, neben der Gefäßerweiterung zum Sinken des Blutdruckes beitragen.

T. Sollmann. A textbook of pharmacology. 2⁰ ed. p. 186:

Morphin affects the cardiac muscle and the vagus and vasomotor centers, all being first stimulated and then depressed. Small doses cause a slight quickening of the pulse through stimulation of the cardiac muscle. Larger doses slow the rate through vagus stimulation, but the pressure remains normal, the slowing being compensated by the vasomotor stimulation. Large doses depress all the functions, so that the pressure falls greatly. The respiratory center, however, is paralysed before the circulation.

Stokvis. Voordrachten over geneesmiddelleer III. p. 565:

Wennschon ohne Zweifel Opium und Morphin in toxischen Dosen den Puls beträchtlich verlangsamen können, so gehören doch sowohl das Herz wie die die Pulsfrequenz regelnden Zentren und die Gefäßmuskeln und vasomotorischen Nerven zu den für Opium und Morphin wenigst empfindlichen Teilen des Organismus, deren Reaktion ausbleibt bei Dosen und Konzentrationen, welche vollkommen imstande sind, Schmerzen zu stillen, zu narkotisieren, die Atmung zu verlangsamen und die vermehrte Peristaltik zu beruhigen. Die toxische Wirkung der gebräuchlichen Morphindosen ist auffallend gering. Auch das isolierte Säugetierherz ist sehr wenig empfindlich für Morphin (Vinci).

Das Handbuch von Heinz bringt überhaupt nichts über Herzwirkung des Morphins.

Größere experimentelle Untersuchungen über die Herzwirkung des Morphins liegen nur wenige vor. Die älteste Arbeit ist wohl die von R. Gscheidlen [1]), welcher aus Versuchen an Kaninchen und Hunden folgerte, daß Morphin das Vaguszentrum erregt, die Vagusendigungen im Herzen erregbarer macht und die Acceleranten nicht lähmt. Pulsverlangsamung und Pulsbeschleunigung wurden regellos beobachtet, was nicht weiter wunderbar ist, da die Tiere nicht narkotisiert waren und nur in wenigen Fällen künstliche Atmung verwendet wurde.

Wichtiger sind die Untersuchungen von Guinard [2]), welcher die Herzwirkung des Morphins bei zahlreichen Tiersorten mit intaktem Kreislauf untersuchte. Er beschreibt eine Verstärkung der Herzkontraktionen, die besonders bei Tieren zu beobachten ist, welche durch Morphin in Erregung versetzt werden (Pferd, Esel, Kuh, Schaf, Ziege). Beim Hund,

1) R. Gscheidlen. Über die physiolog. Wirkung des essigsauren Morphiums. Unters. aus dem phys. Lab. in Würzburg. II. 1. 1869.

2) L. Guinard. Etude exp. de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine. Thèse de Lyon 1898.

der durch Morphin narkotisiert wird, ist dieselbe geringer. Beim Hund tritt außerdem Pulsverlangsamung auf, während bei Pferd, Esel, Kuh, Schwein und Katze Pulsbeschleunigung vorherrscht.

Außerdem gibt er eine ausführliche Beschreibung von Herzunregelmäßigkeiten beim Hund.

Nach Vagotomie bleibt die verstärkte Herztätigkeit bei allen Tieren bestehen.

Beim Hund läßt Vagusdurchschneidung die Pulsunregelmäßigkeiten verschwinden, während die Pulsverlangsamung nach Guinard nur zum Teil zentral, zum Teil aber auch peripher bedingt ist.

Die Pulsbeschleunigung, welche manchmal bei der Katze auftritt, wird von ihm auf eine kombinierte Vagus-Acceleranswirkung bezogen.

Die verwendeten Dosen betrugen 1—2 cg pro Kilo beim Hund, 4 cg bei der Katze.

Es ist zu bedauern, daß diese interessanten Versuche ohne künstliche Atmung ausgeführt wurden; denn die Pulsverlangsamung, welche beim Hund in den Vordergrund tritt, braucht keine direkte Wirkung des Morphins zu sein, sondern kann durch die Beeinträchtigung der Atmung durch dieses Gift sekundär hervorgerufen werden. Ferner sind die Methoden, die er anwendet, nicht völlig befriedigend (kardiographische Nadel von Laulanié, Sphygmograph und kardiographische Sonde), weil allein die Veränderung der Herztätigkeit beim intakten Kreislaufe untersucht wurde, so daß kaum sichere Folgerungen über eine direkte Herzwirkung gemacht werden können.

Über diesen letzteren Punkt geben die Untersuchungen von Vinci[1]) am isolierten Katzen- und Kaninchenherzen bessere Aufklärung. Dieser Autor fand an Herzen von Katzen und Kaninchen, daß Morphin zuerst die Herzkontraktionen verstärkt, um sie später zu vermindern. Die Pulsfrequenz wird vorübergehend beschleunigt und dann herabgesetzt.

Es war nach der vorliegenden Literatur nicht möglich, sich ein einwandfreies Bild von der Herzwirkung des Morphins zu machen. Daher war es wünschenswert, die Frage an einigen Tiersorten mit verbesserter Technik neu zu untersuchen. Wenn auch in vielen Punkten das Ergebnis eine Bestätigung der Angaben von Gscheidlen, Guinard und Vinci war, so dürfte doch aus den oben angeführten Gründen die Mitteilung der Resultate berechtigt sein.

Wirkung kleiner und mittlerer Morphindosen auf das Herz des Hundes.

Bei Einspritzung kleiner Morphindosen nimmt man bei Hunden stets vorübergehend Vermehrung der Pulsfrequenz für eine Zeitdauer von 5—10 Minuten wahr. Dabei tritt auch Nausea und Erbrechen auf. Um festzustellen, ob diese Pulsbeschleunigung eine direkte Morphinwirkung ist oder nur indirekt durch die Nausea verursacht

1) G. Vinci. Azione della morfina e di alcuni suoi derivati sul cuore isolato di mammifero. Arch. int. d. pharmacodyn. XVII. 5. 1907.

wird, wurden bei normalen Hunden Dosen von 1 mg bis 0,04 mg pro Kilo subkutan injiziert. Dabei stellte sich heraus, daß die letztere Dosis die Grenzdosis sowohl für die Nausea wie für die Pulsbeschleunigung darstellt. Etwas größere Dosen (0,05 mg bis 0,07 mg pro Kilo) bewirken nur dann Pulsbeschleunigung, wenn auch Nausea auftritt. Bleibt die Nausea aus, so kommt eine geringe Verlangsamung des Herzschlages zustande. Dosen von 0,1 mg pro Kilo und darüber riefen stets Nausea und Erbrechen und dabei Zunahme der Pulsfrequenz von 100 bis 120 auf 160 bis 190 hervor. Wenn Nausea und Erbrechen vorübergegangen sind, hört auch die Pulsbeschleunigung auf. Daraus ergibt sich, daß Morphin als solches beim Hunde keine Pulsbeschleunigung hervorruft. Diese ist vielmehr als ein Folgezustand der Nausea zu betrachten, welche dieses Gift beim Hunde erzeugt.

Somit bleibt als reine Morphinwirkung nur die Pulsverlangsamung übrig, welche bei Hunden konstant schon durch kleine Dosen hervorgerufen wird. Auch hierfür, wie für Brechen und Nausea, liegt die Grenzdosis bei 0,04 mg pro Kilo, wonach eine inkonstante, halb- bis einstündige Verminderung der Pulszahl bis um 20 Schläge sich feststellen ließ. Dosen von 0,05 bis 0,07 mg pro Kilo ließen die Pulsfrequenz schon von 120 auf 90 pro Minute herabgehen. Nach 0,1 mg wurden sogar 80 Schläge gezählt. Nach 0,3 mg dauert diese Wirkung zwei bis drei Stunden. Nach 6 mg pro Kilo ist sie sieben Stunden nach der Injektion noch nachweisbar. Dagegen ist sie nach 24 Stunden fast immer geschwunden. Auch bei diesen größeren Dosen sinkt die Pulsfrequenz selten unter 50, nur einmal wurde eine Pulsfrequenz von 42 gezählt.

Wenn die Pulsverlangsamung hochgradig wird, so daß der Puls 70 und weniger beträgt, so treten Unregelmäßigkeiten auf. Dieselben charakterisieren sich, wie beistehende Figur 1 zeigt, als Ausfälle einzelner Kammerkontraktionen. Dieses Phänomen tritt bei intakten Tieren sehr häufig auf, ist bei Blutdruckversuchen auch nicht selten wahrzunehmen. Unsere Bemühungen dagegen, dieses Phänomen am freigelegten Herzen mit gleichzeitiger Registrierung der Vorhofs- und Kammerkontraktionen näher zu analysieren, sind trotz vielfacher Veränderungen der Versuchsbedingungen gescheitert, da es sich herausstellte, daß alle Eingriffe am Herzen selber oder in der Nähe desselben das Zustandekommen dieser Form der Unregelmäßigkeiten verhindert. Es erwies sich daher als nötig zum weiteren Studium dieser Erscheinung das Elektrokardiogramm zu benutzen, welches von unverletzten Tieren gewonnen werden kann. Wir wandten uns daher, da das hiesige pharmakologische Institut noch kein Saitengalvanometer

besitzt, an Herrn Prof. Einthoven in Leiden mit der Bitte, diese Experimente in seinem Institut ausführen zu dürfen, erfuhren aber von ihm, daß bereits Experimente über die Veränderung des Elektrokardiogramms durch Morphin dort im Gange seien. Ich habe daher von eigenen Versuchen in dieser Richtung abgesehen und verweise für die Analyse der Herzunregelmäßigkeit beim Hunde auf die demnächst erscheinende Arbeit von Wieringa, in welcher über diese Frage berichtet werden wird.

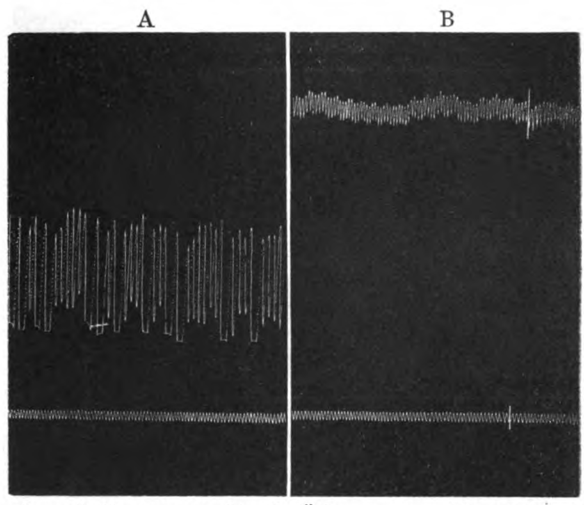


Fig. 1. Versuch II. 4. 9. 09. Hund. Äthernarcose. Künstliche Atmung.

A. Nach Injektion von 6 mg Morphin pro Kilo subkutan ist der Blutdruck gesunken von 130 mm Hg auf 72 mm Hg. Der Pulsfrequenz, welche vor Morphin 150 war, ist bis auf 54 herunter gegangen. Starke Unregelmäßigkeiten sind aufgetreten.

B. Nach doppelter Vagotomie ist die Pulsfrequenz auf 126 gestiegen; ebenso der Blutdruck auf 160 mm Hg. Die Unregelmäßigkeiten sind verschwunden.

Zeit $^1/_2$ Sek.

Im folgenden soll daher nur über die Ursachen der Pulsverlangsamung und die der Unregelmäßigkeiten berichtet werden.

Es stellte sich zunächst heraus, daß beide Erscheinungen unabhängig sind von der Atmungswirkung des Morphins.

Wie Figur 1 zeigt, ist auch bei ausgiebiger künstlicher Atmung in Äthernarkose durch 6 mg pro Kilo Morphin eine Pulsverlangsamung von 150 auf 54 und das Auftreten von Unregelmäßigkeiten zu erzielen. Die Pulsverlangsamung bei künstlicher Atmung ist ebenso hochgradig wie bei intakten Tieren. Es handelt sich also hierbei um eine primäre Wirkung des Morphins.

Es ergab sich weiter, daß die Pulverlangsamung von einer Erregung des Vaguszentrums abhängig ist, und zwar ist dieses die

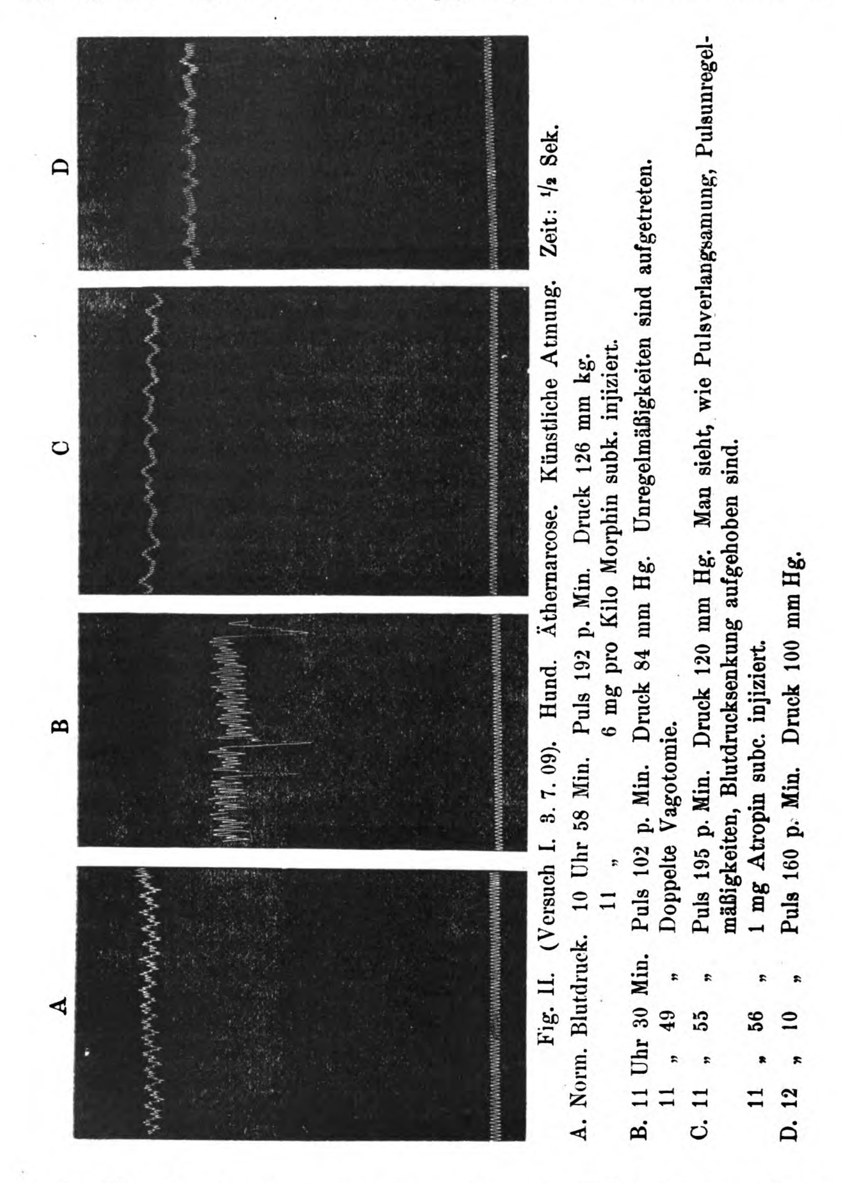


Fig. 11. (Versuch I. 3. 7. 09). Hund. Äthernarcose. Künstliche Atmung. Zeit: $^1/_2$ Sek.

A. Norm. Blutdruck. 10 Uhr 58 Min. Puls 192 p. Min. Druck 126 mm kg.
11 „ 6 mg pro Kilo Morphin subk. injiziert.

B. 11 Uhr 30 Min. Puls 102 p. Min. Druck 84 mm Hg. Unregelmäßigkeiten sind aufgetreten.
11 „ 49 „ Doppelte Vagotomie.

C. 11 „ 55 „ Puls 195 p. Min. Druck 120 mm Hg. Man sieht, wie Pulsverlangsamung, Pulsunregelmäßigkeiten, Blutdrucksenkung aufgehoben sind.
11 „ 56 „ 1 mg Atropin subc. injiziert.

D. 12 „ 10 „ Puls 160 p. Min. Druck 100 mm Hg.

einzige Ursache der Verlangsamung, denn es glückte in allen Fällen durch Durchschneidung beider Vagi die Frequenzverminderung mit Sicherheit und vollkommen aufzuheben. Gleichzeitig verschwinden

auch auf Vagusdurchschneidung die Pulsunregelmäßigkeiten. Auch diese sind also extrakardial bedingt und entstehen durch eine zentrale Vermehrung des Vagustonus. Die Erregbarkeit des Vagusstammes

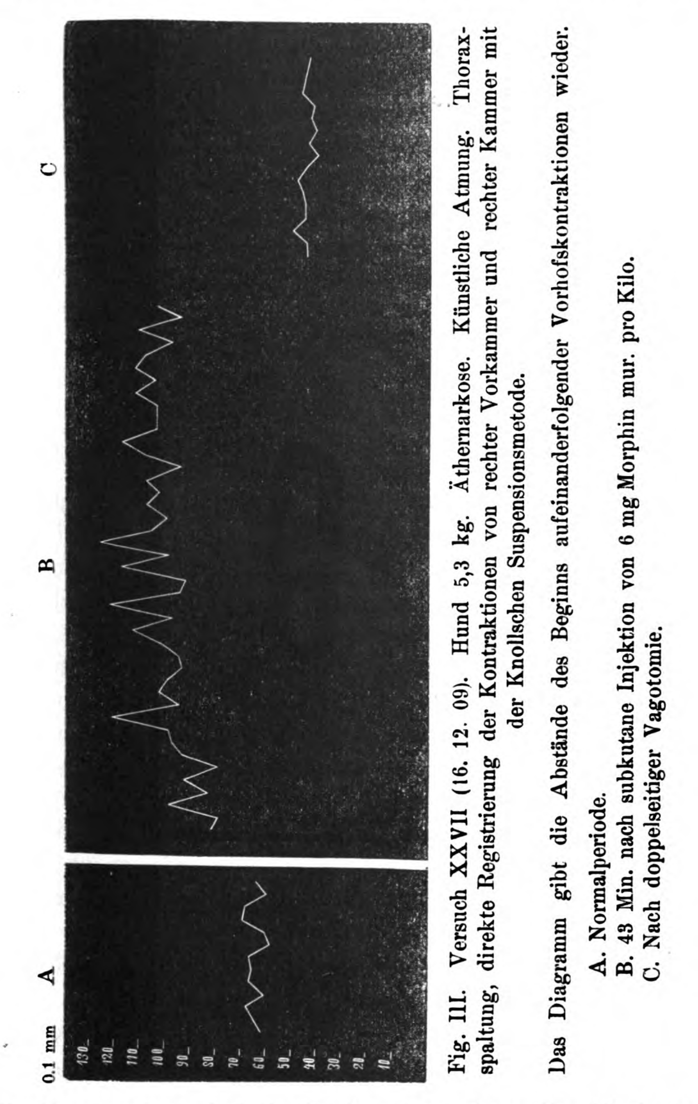


Fig. III. Versuch XXVII (16. 12. 09). Hund 5,3 kg. Äthernarkose. Künstliche Atmung. Thoraxspaltung, direkte Registrierung der Kontraktionen von rechter Vorkammer und rechter Kammer mit der Knollschen Suspensionsmetode.

Das Diagramm gibt die Abstände des Beginns aufeinanderfolgender Vorhofskontraktionen wieder.

A. Normalperiode.
B. 43 Min. nach subkutane Injektion von 6 mg Morphin mur. pro Kilo.
C. Nach doppelseitiger Vagotomie.

und der Vagusenden wird durch die verwendeten Morphindosen nicht vermindert.

Eine Erregung der Vagusendigungen im Herzen durch Morphin ist beim Hunde nicht vorhanden. Das ergibt sich erstens daraus,

daß doppelseitige Vagusdurchschneidung den verlangsamten Puls sofort wieder bis zur normalen Frequenz steigen läßt (Fig. 1) und weiter daraus, daß nach dieser Vagusdurchschneidung Atropin keine weitere Pulsbeschleunigung bewirkt (Fig. 2). Stets überzeugten wir uns dabei durch faradische Vagusreizung, daß in diesen Versuchen durch Atropin auch der Vagus wirklich vollkommen gelähmt war.

Gleichzeitig mit der Pulsverlangsamung sinkt, wie leicht begreiflich, auch der Blutdruck. Von 120—130 mm Hg kann derselbe auf 90—70 mm Hg heruntergehen. Dieser Effekt ist ausschließlich abhängig vom Herzen. Denn man braucht nur die Vagi zu durchschneiden, um den Druck wieder auf seine alte Höhe oder noch höhere Werte steigen zu lassen. Figur 2 zeigt, wie auf Vagusdurchschneidung Pulsverlangsamung, Pulsunregelmäßigkeiten und Blutdrucksenkung aufgehoben werden.

Noch eine andere Form der Herzunregelmäßigkeit infolge zentraler Vaguserregung wurde nach Morphin beobachtet, welche deshalb hier erwähnt werden soll, weil vor kurzem Wenckebach[1]) dasselbe Phänomen beim Menschen beschrieben hat, bei dem es durch die zentrale vaguserregende Wirkung von Digitalis hervorgerufen wird. Es handelt sich um eine Unregelmäßigkeit, welche sowohl die Kammer wie die Vorkammer betrifft und sich in einer verschiedenen Länge der Intervalle zwischen zwei Herzkontraktionen äußert. Nachstehendes Diagramm stellt die Periodendauer der Vorhofskontraktionen dar, wie sie bei direkter Aufzeichnung der Vorhofs- und Kammerkontraktionen bei eröffnetem Thorax nach der Knollschen Suspensionsmethode erhalten wurde. In der Normalperiode schwanken die Zeiten zwischen dem Beginne zweier Vorhofskontraktionen bei der gewählten Trommelgeschwindigkeit zwischen 6 und 7 mm. Darauf wird 6 mg pro Kilo Morphin injiziert, die Pulsfrequenz sinkt von 130 auf 76, der Abstand zwischen zwei Herzkontraktionen nimmt infolgedessen zu und wird sehr viel unregelmäßiger (siehe Kurve B). Die Periodendauer schwankt regellos zwischen 8 und 12,8 mm hin und her. Dabei sind diese Schwankungen von der Frequenz der künstlichen Atmung vollkommen unabhängig. Es handelt sich also nicht um einen Pulsus irregularis respiratorius. Kammersystolenausfälle waren in diesen Versuchen nicht zu beobachten. Darauf wurden die Vagi durchschnitten, die Pulsfrequenz stieg auf 170, der Abstand zwischen zwei Herzkontraktionen sinkt infolgedessen und zeigt nur noch minimale Schwankungen zwischen 4,3 und 5,3 mm), wie Kurve C verdeutlicht. Es handelt

1) K. F. Wenckebach. The effects of Digitalis on the human heart. British. Med. Journ. 19. Nov. 1910.

sich also in diesem, wie in dem Wenckebachschen Falle um eine durch zentrale Vaguserregung bedingte Unregelmäßigkeit, welche vermutlich als eine Unregelmäßigkeit der Reizerzeugung aufgefaßt werden muß.

Verhalten der Pulsfrequenz bei der Morphingewöhnung.

Durch die bisher geschilderten Versuche ersehen wir, daß die Pulsverlangsamung durch Morphin beim Hunde ausschließlich auf direkter Erregung des Vaguszentrums beruht. Es ergab sich die Frage, wie sich die Empfindlichkeit dieses Zentrums bei der Gewöhnung an Morphin verhält. Daß der Hund sich in beträchtlichem Grade an dieses Gift gewöhnen kann, lehren die Versuche von Faust[1]).

Ich habe daher bei einem Hund, dessen Gewicht beim Beginn des Versuches 6,7 kg war, zunächst jeden zweiten Tag 4 cg (= 6 mg pro Kilo) Morphin subkutan injiziert. Nach 16 Tagen begann ich mit täglichen Injektionen. Den Verlauf der Gewöhnung ersieht man aus dem folgenden Protokoll:

6. IX. 09. Hund 6,7 kg. 4 cg Morph. hydrochl. subkutan injiziert. Kein Erbrechen, nur Nausea; schläft bald ein. Kotentleerung nach 4 Stunden. Heftige Exzitation nach 3 Stunden.

8. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Kein Erbrechen. Sehr leichte Nausea; schläft nach 10 Stunden noch immer.

10. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Keine Nausea, schläft ruhig.

12. IX. 09. 4 cg Morph. subk.

14. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Erbrechen; dann heftige Exzitation; Atmung 200 pro Minute. 2½ Stunde nach Injektion ruhig.

16. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Nausea. Schläft nicht so tief wie sonst. Nach 20 Minuten Defäkation.

18. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Erbrechen. Schläft ruhig.

20. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Nach 3 Stunden läuft er im Zimmer herum.

22. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Nach 7 Minuten Defäkation; schläft während 2 Stunden ziemlich ruhig; dann wieder wach.

23. IX. 09. 4 cg Morph. subk.

24. IX. 09. 4 cg Morph. subk.

25. IX. 09. 4 cg Morph. subk. Erst lebhaft, dann ruhig. Schläft nicht.

Nach dieser Zeit übte dieselbe Dosis Morphin keine narkotische Wirkung mehr auf den Hund aus. Bis zum 25. X. 09 wurden nunmehr täglich 4 cg Morphin injiziert. Während dieser ganzen Zeit wurde nun beobachtet, ob auch eine Gewöhnung des Vaguszentrums

---

1) E. S. Faust: Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XL 207, 1900.

an die verwendeten Morphindosen eingetreten war. Zu diesem Zwecke wurde nach der Einspritzung zunächst alle 5 Minuten, dann, wenn Konstanz eingetreten war, alle Stunden der Puls gezählt. In den ersten Tagen ging im Laufe von etwa 20 Minuten der Puls von ungefähr 140 bis auf 50, 60 bis 80 herunter und hielt sich viele Stunden auf dieser Höhe. Bei den langsameren Pulsen traten Unregelmäßigkeiten auf. Dieser Zustand war nach 7—9 Stunden gewöhnlich noch unverändert oder es war höchstens eine geringe Wiederbeschleunigung um etwa 10 Pulse zu bemerken. Nach 24 Stunden war dagegen die Pulsverlangsamung vollständig oder nahezu vollständig abgeklungen. Nach Eintritt der Morphingewöhnung veränderte sich dieses Bild nur wenig. Der Hund, welcher keine Nausea und keine Narkose mehr bekam, reagierte auf jede Morphininjektion mit Pulsverlangsamung. Gegenüber der Norm unterschied sich die Pulswirkung beim gewöhnten Tiere nur durch eine etwas geringere Dauer. Nach 4 bis 5 Stunden stieg gewöhnlich die Pulsfrequenz wieder an. Manchmal wurde auch nach 1 oder 2 Stunden der Puls vorübergehend schneller, wenn das Tier, das nicht mehr narkotisiert war, im Zimmer umherlief. Auch die Größe der Pulsverlangsamung schien nach eingetretener allgemeiner Gewöhnung etwas geringer zu sein, die Werte schwankten zwischen 80 und 100.

Da es nicht gelungen war durch tägliche Injektionen einer konstanten Dosis von 6 mg pro Kilo eine Gewöhnung des Vaguszentrums an diese Dosen zu erzielen, so wurden nunmehr die Dosen gesteigert. Vom 26. X. 09 bis 2. XI. 09 wurden je 8 cg, vom 5. bis 10. XI. 1 dg, vom 11. bis 25. XI. 0,2—0,5 g eingespritzt; am 30. XI. war die Dosis 1 g, welche bis zum 10. XII. 09 beibehalten wurde. Am Schluß des Versuches wog der Hund 4,4 kg. Er hat also schließlich eine Dosis von 0,23 g pro Kilo Morphin bekommen.

Während dieser steigenden Morphingewöhnung wurden von Zeit zu Zeit Versuchstage eingeschaltet, an denen der Hund die alte Dosis von 6 mg pro Kilo erhielt. Dabei wurde die Pulsverlangsamung untersucht. Solche Versuche wurden nur dann ausgeführt, wenn an die jeweilige Tagesdosis vollkommene Gewöhnung eingetreten war, so daß der Hund weder Brechen, noch Nausea, noch Narkose zeigte. Das Ergebnis war, daß der Hund nach vollständiger Gewöhnung an die subkutane Injektion von 1 g Morphinchlorhydrat noch auf eine Injektion der ursprünglichen Dosis von 4 cg (= $^1/_{25}$ der symptomlos tolerierten Dosis) noch mit einer Pulververlangsamung von 120 auf 80 reagierte, welche im Laufe von 25 Minuten eintrat und 5 Stunden dauerte. Nunmehr wurde die untere Grenze der Morphinempfindlich-

keit des Vaguszentrums bestimmt: 1 mg pro Kilo oder $^{1}/_{230}$ der Dosis, an die das Tier gewöhnt war, erniedrigte die Pulsfrequenz von 120 auf 82 für die Dauer von $5^{1}/_{2}$ Stunden. Eine Gabe von 0,08 mg pro Kilo wirkte dagegen nur schwach; der Puls sank von 122 auf 114. Da die Grenzdosis, bei welcher bei normalen Hunden Pulsverlangsamung auftritt, zu 0,04 mg pro Kilo bestimmt wurde, so lehren diese Versuche, daß bei der hochgradigsten Gewöhnung des ganzen Tieres an Morphin sich die Empfindlichkeit seines Vaguszentrums gegen dieses Gift so gut wie gar nicht geändert hat. Auf kleine Dosen Morphin tritt nach wie vor Pulsverlangsamung ein; der Grenzwert für diese Wirkung ist nicht oder kaum erhöht. Jedenfalls kann man durch $^{1}/_{230}$ derjenigen Dosis, an welche Großhirnrinde und Brechzentrum vollkommen gewöhnt sind, noch eine starke und stundenlang andauernde Erregung des Vaguszentrums hervorrufen. Dieses ist um so merkwürdiger, als weiter oben gezeigt worden ist, daß bei ungewöhnten Tieren das Brechzentrum auf genau dieselben kleinsten Dosen reagiert wie das Vaguszentrum.

Diese Beobachtungen erscheinen nicht ohne Bedeutung für die Theorie der Morphingewöhnung. Bekanntlich hat Faust aus seinen schönen Untersuchungen über die Morphinausscheidung bei gewöhnten und ungewöhnten Hunden geschlossen, daß bei der Morphingewöhnung der Organismus lernt immer wachsende Mengen des Giftes zu zerstören und daß dadurch bei Morphinisten das Nervensystem vor wirksamen Morphindosen geschützt würde. Demgegenüber ist von verschiedenen Seiten (Cloëtta, Rübsamen) geltend gemacht worden, daß außer der gesteigerten Morphinzerstörung noch eine Gewebsimmunität gegenüber dem Gift eine Rolle spielen müsse. Die hier geschilderten Versuche zwingen, die letztere Annahme für die richtige zu halten. Denn bei dem gewöhnten Tiere beweist das Verhalten des Vaguszentrums, daß noch einige Stunden nach der Vergiftung mit selbst kleinen Morphindosen soviel Morphin sich im Körper befindet, daß einzelne Zentren darauf reagieren können. Trotzdem fehlt jede Reaktion von seiten der Hirnrinde und des Brechzentrums, sogar wenn die Dosis mehrere hundertmal größer genommen wird. Das Vaguszentrum ist also der Indikator für die Anwesenheit wirksamer Morphindosen im Körper zu einer Zeit, wo andere Teile nicht mehr darauf reagieren. Von besonderem Interesse erscheint dabei die Tatsache, daß zwei in der Medulla oblongata so dicht beieinander gelagerte Zentren sich so verschieden bei der Gewöhnung verhalten können.

Auf die von Faust nachgewiesene stärkere Zerstörung des Morphin bei Morphinisten läßt sich dagegen vielleicht die Beobachtung

beziehen, daß beim gewöhnten Tiere die Vaguswirkung etwas schneller abklingt als beim ungewöhnten.

Anhangsweise möge hier über einen Versuch berichtet werden, der sich auf das Verhalten eines anderen Organsystemes, nämlich des Verdauungskanales bei der Morphingewöhnung bezieht. Bekanntlich leiden chronische Morphinisten gewöhnlich an Obstipation. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, wie sich der Magendarmkanal unseres morphingewöhnten Hundes gegenüber einer Morphindosis verhielt, welche beim ungewöhnten Hund eine starke Verlängerung der Verdauungszeit hervorruft.

Nach Magnus[1]) verläuft bei einem normalen Hund nach Fütterung mit 50 ccm aufgeweichtem Hundekuchen und 7 $^1/_2$ g Wismut die Verdauung bei der Beobachtung auf dem Röntgenschirm in folgender Weise: Direkt nach der Fütterung ist sowohl der Fundus- wie der Pylorusteil des Magens mit dem Futter gefüllt. Der Übergang in das Duodenum beginnt nach einer Viertelstunde. Nach 2 $^1/_2$ Stunden ist der Magen völlig leer. Der Dünndarm erreicht das Maximum seiner Füllung nach 2 Stunden. Kurz darauf sieht man das erste Auftreten des Chymus im Colon, dessen Füllung in den folgenden Stunden allmählich zunimmt. 6 Stunden nach der Fütterung ist der Dünndarm leer.

Bekommt ein nicht an Morphin gewöhnter Hund 6 mg Morphin pro Kilo und wird danach mit derselben Nahrung gefüttert, so bleibt infolge einer Kontraktion des Sphincter antri pylorici die Nahrung lange Zeit im Fundus liegen; erst nach 7 $^1/_2$ Stunden beginnt der Übertritt in den Pylorusteil. Infolge eines Pyloruskrampfes dauert es auch dann immer noch eine Stunde, bis der erste Übertritt ins Duodenum erfolgt. Zur völligen Entleerung braucht der Magen 14 $^1/_2$ Stunde. Infolge dieser langsamen Magenentleerung wird auch die Dünndarmverdauung über eine sehr lange Zeit ausgedehnt. Erst 18—26 Stunden nach der Fütterung ist der Dünndarm leer. Das erste Auftreten eines Schattens im Coecum ist nach etwa 12 Stunden zu beobachten.

Am 16. Januar 1910, als unser Hund an eine Dosis von 1 g Morphin vollständig gewöhnt war, wurde mit ihm ein Verdauungsversuch nach dem Röntgenverfahren eingestellt, der in allen Einzelheiten der Methodik genau nach dem Muster der oben geschilderten Magnusschen Versuche ausgeführt wurde. Der Hund bekam zunächst 6 mg pro Kilo Morphin subkutan, d. h. etwa den vierzigsten Teil der Dosis, an die der Hund gewöhnt worden war. Eine halbe Stunde später wurde er mit 50 ccm eingeweichtem Hundekuchen und 7.5 g Wismut gefüttert. Direkt nach der Fütterung war auf dem Röntgenschirm das Futter allein im Fundus zu sehen; eine halbe Stunde später war dagegen der Übertritt in den Pylorusteil bereits erfolgt. Man konnte aber auf dem Schirm deutlich eine starke Einschnürung der Magenmitte (Sphincter antri pylorici) erkennen. Nach 3 $^1/_2$ Stunden war noch deutlich Inhalt im Magen wahrzunehmen. Die Länge der Dünndarmschatten betrug zusammen 39 cm, ein Wert, der bei normalen Hunden ohne Morphin bereits nach einer halben Stunde erreicht ist. Nach

---

1) R. Magnus. Die stopfende Wirkung des Morphins II. Arch. für die ges. Phys. Bd. 122. S. 210 1908.

4 1/2 Stunde ist der erste Schatten im Coecum zu sehen. Nach 5 1/2 Stunde ist der Magen, wenn auch nicht vollständig, doch zum größten Teile entleert.

Vergleicht man diese Resultate mit den beiden oben angeführten Versuchen von Magnus, in denen es sich um nicht an Morphin gewöhnte Hunde handelte, so sieht man, daß die verwendete kleine Morphindosis bei unseren morphingewöhnten Tieren allerdings nicht mehr so stark wirkte, wie beim ungewöhnten Hunde, daß aber die typische Morphinwirkung auch hier noch deutlich zu erkennen war. Das Futter blieb zunächst im Pylorusteil liegen; eine deutliche Kontraktion des Sphincter antri pylorici war zu sehen, die Füllung des Dünndarms begann verspätet und erfolgte langsamer; der Speisebrei erreichte den Dünndarm später; die Magenentleerung dauerte längere Zeit.

Andererseits ist aber zu bemerken, daß die Wirkung deutlich schwächer war als beim ungewöhnten Tiere. Denn die Magenentleerung dauerte nur 5 1/2 Stunde statt 15 Stunden. Der erste Coloninhalt war nach 4 1/2 statt nach 12 Stunden zu sehen. Der erste Übertritt aus den Magen in den Darm war nach 3 1/2 Stunden schon erfolgt statt nach 8 1/2 Stunden.

Wir müssen daher aus diesem Versuch schließen, daß der Magendarmkanal sich auch, wenn auch lange nicht in so starkem Maße wie Großhirn und Brechzentrum, an Morphin gewöhnen kann. In einer Zeit, wo Großhirn und Brechzentrum an eine Dosis von 0,23 g pro Kilo so vollständig gewöhnt waren, daß keine Symptome an ihnen mehr zu beobachten waren, erfolgte auf ungefähr 1/40 dieser Dosis noch eine deutliche Wirkung auf die Verdauungsbewegung, welche allerdings wesentlich geringer ausfiel, als sie nach derselben Dosis bei ungewöhnten Tieren einzutreten pflegt. Es steht demnach in seinem Verhalten bei der Morphingewöhnung der Magendarmkanal ungefähr in der Mitte zwischen Großhirn und Brechzentrum einerseits und Vaguszentrum andererseits.

Wirkung kleiner Morphindosen auf das Herz bei Katzen.

Morphin wirkt bekanntlich auf Katzen heftig erregend. Auf einige Centigramm springen die Tiere in einem merkwürdig aufgeregten Zustand im Käfig herum. Schon hierdurch muß es zu einer Pulsbeschleunigung kommen. Die kleinste erregende Dosis liegt nach meinen Versuchen bei 0,5 mg pro Kilo. Es fragte sich, ob noch kleinere Morphinmengen einen Einfluß auf die Pulsfrequenz besitzen (0,05 mg pro Kilo rufen noch inkonstante Pupillenerweiterung hervor). Die Pulsfrequenz wurde an den zahmen, auf dem Schoß gehaltenen Tieren mittels eines kleinen Trichters aufgenommen, der auf die Brustwand gesetzt wurde und mit einer Mareyschen Kapsel in Verbindung stand (A. Fraenkel[1])). Bei den Tieren, die zu diesen

1) A. Fraenkel. Vergleichende Untersuchungen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exp. Path. Bd. 51. 84. 1904.

Versuchen dienten, wurde zunächt an vier aufeinanderfolgenden Tagen die normale Pulsfrequenz bestimmt. Dann erhielten sie 0,5 bis 0,05 mg Morphin pro Kilo subkutan; der Erfolg war inkonstant. In zwei von neun Versuchen sank die Pulsfrequenz um 36 und 12 Schläge. In den sieben übrigen Versuchen trat dagegen Pulsbeschleunigung auf, welche in fünf Fällen dauernd blieb, in zwei Fällen von Verlangsamung gefolgt wurde. Das Maximum der Pulsbeschleunigung betrug 90 Schläge (von 120 auf 210), sonst hielten sich die Erhöhungen der Pulsfrequenz in mäßigen Grenzen (ungefähr 24 Schläge pro Minute).

Bei der Katze ist also im Gegensatz zum Hunde die Wirkung des Morphins auf die Pulsfrequenz eine inkonstante. Trotzdem wurden einige Blutdruckversuche zu näherer Analyse ausgeführt.

In zwei Blutdruckversuchen am ätherisierten Tiere, in denen durch 14 mg und 2 cg pro Kilo Morphin Pulsverlangsamung auftrat, ließ sich diese durch Vagusdurchschneidung aufheben. In zwei ähnlichen Versuchen, in denen die Pulsfrequenz gestiegen war, wurde diese durch Vagotomie nicht weiter vermehrt.

Um den Ursprung der Pulsbeschleunigung weiter festzustellen, wurden in zwei Versuchen die Ganglia stellata beiderseits nach der Methode von Anderson[1]) exstirpiert und dadurch die Accelleransbahn unterbrochen. In beiden Fällen stieg auf 17 mg und 3 cg Morphin pro Kilo die Pulsfrequenz (von 150 auf 180 und von 172 auf 200). Es ist also an dieser Beschleunigung eine zentrale Erregung des Accelerans unbeteiligt. Da nun in diesen Versuchen Vagotomie eine weitere Beschleunigung der Pulsfrequenz nicht mehr zuwege brachte, während die Vagusendigungen noch sehr gut erregbar geblieben waren, wie jedesmal durch faradische Reizung festgestellt wurde, und da auch Atropin nach der Vagusdurchschneidung eine weitere Änderung der Pulsfrequenz nicht herbeiführte, so muß geschlossen werden, daß die Frequenzänderung durch Morphin weder auf einer peripheren Wirkung noch einer zentralen Acceleransreizung beruht. Auch bei Katzen liegt der Angriffspunkt der Wirkung im Vaguszentrum, dessen Tonus schon durch kleine Morphindosen meistens herabgesetzt oder aufgehoben wird, während in der Minderzahl der Fälle es zu einer geringen Erregung des Vaguszentrums kommt. Es gibt keine Dosis, durch die man bei der Katze mit Sicherheit diese zentrale Vaguswirkung hervorrufen kann.

---

1) H. K. Anderson. The removal of the stellate ganglia. Journal of Physiology Bd. XXXI S. XXI 1904.

Charakteristische Veränderungen des Blutdrucks werden durch die verwendeten Morphindosen nicht hervorgerufen.

Versuche an isolierten Katzenherzen.

Die isolierten Katzenherzen wurden nach der Methode von Langendorff untersucht und es wurden hierbei genau die Vorschriften von Gottlieb und Magnus[1]) eingehalten, um während der ganzen Dauer eines Experiments den Durchblutungsdruck und die Temperatur konstant zu erhalten. Die Katzen wurden verblutet und das defibrinierte Blut mit Ringersches Flüssigkeit oder physiologisches Kochsalzlösung auf 500 ccm aufgefüllt und danach in zwei Teile geteilt. Die eine Hälfte diente für die Normalperiode, zu der anderen wurden in vier Versuchen 4 cg, in zwei Versuchen 2 cg Morphin zugesetzt. 1 cg hatte keine sichtbare Wirkung auf das Herz mehr. Der Erfolg war, daß die Frequenz des isolierten Herzens nicht in konstanter Weise beeinflußt wurde. Beschleunigung wurde niemals beobachtet. In der Hälfte der Fälle sank die Frequenz bei der Morphinwirkung, trotz Konstantbleiben der Temperatur, um geringe Werte (von 156 auf 120, von 186 auf 174, von 150 auf 126). Der Durchfluß durch die Koronargefäße wurde in vier Versuchen gemessen, in einem Versuche nahm der Durchfluß etwas ab, was bekanntlich auch ohne Zusatz des Giftes vorkommt. In drei Versuchen blieb er ungeändert. Einen Einfluß auf die Weite der Koronargefäße verursacht das Morphin unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen also nicht.

Die Größe der Herzkontraktionen war in vier von sechs Experimenten deutlich gesteigert und zwar waren in allen diesen Fällen die Diastolen vertieft, zweimal waren auch die systolischen Kontraktionen vergrößert (vgl. Fig. 4).

Die hier geschilderten Versuche bestätigen also die Angabe Vincis, daß durch Morphin die Kontraktionen des isolierten Katzenherzens verstärkt werden. Die von Vinci bei diesen Versuchen beobachtete Pulsbeschleunigung habe ich dagegen nicht wahrnehmen können.

Herzwirkung des Morphins bei Kaninchen.

An vier mit Urethan (1 g pro Kilo per os) narkotisierten Kaninchen wurden Blutdruckversuche angestellt. Dieselben verliefen vollständig negativ. Dosen von 1,2 bis 1,4 cg pro Kilo subkutan hatten weder auf den Blutdruck noch auf die Pulsfrequenz einen deutlich nachweisbaren Einfluß.

---

1) R. Gottlieb u. R. Magnus. Digitalis und Herzarbeit. Arch. f. exp. Pathol. LI. 30. 1903.

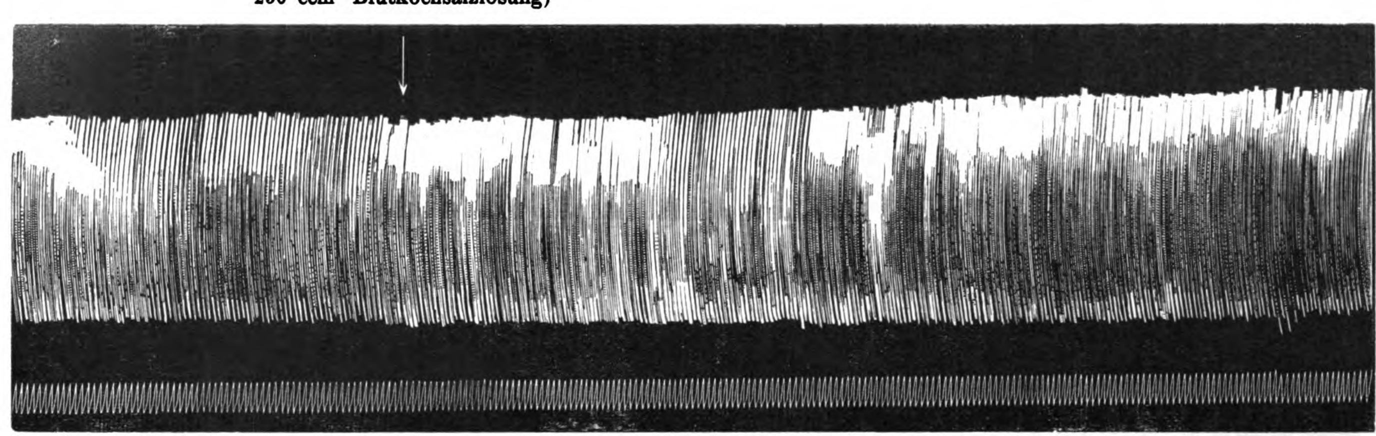


Fig. IV (Versuch XXXII 25. 2. 10.) Katzenherz, nach Langendorff isoliert.
Durchleitungs-Druck 20 mm Hg. Temp. 39 ° C.
Nach Morphin sind sowohl die Systolen wie die Diastolen vergrößert. Vor wie nach Morphin ist die Pulsfrequenz 156 p. Min.

Zusammenfassung.

Schon sehr kleine Mengen Morphin (von 0,04 mg pro Kilo an) rufen bei Hunden eine deutliche Pulsverlangsamung hervor, welche mit steigernder Dosis sehr hochgradig werden kann.

Eine anfänglich zu beobachtende vorübergehende Pulsbeschleunigung ist eine Teilerscheinung der Nausea und keine direkte Morphinwirkung.

Die Pulsverlangsamung beruht bei Hunden ausschließlich auf direkter Erregung des Vaguszentrums, welche von der Atmungswirkung des Morphins unabhängig ist. Eine Erregung der peripheren Vagusendigungen spielt dagegen keine Rolle.

Wenn die Pulsverlangsamung hochgradig wird, so kommt es zu starker Blutdrucksenkung. Außerdem treten Pulsunregelmäßigkeiten auf, welche durch Vagotomie oder Atropin vollständig beseitigt werden können.

Bei der Gewöhnung des Hundes an selbst sehr große Dosen Morphin behält das Vaguszentrum seine Morphinempfindlichkeit fast unverändert bei, so daß bei einem Hunde, der auf 0,23 g pro Kilo keine Narkose und kein Brechen mehr bekommt, sich durch 1 mg pro Kilo Morphin noch deutliche Pulsverlangsamung hervorrufen läßt. Das empfindliche Vaguszentrum ist demnach ein Indikator, daß auch bei dem morphingewöhnten Tiere noch wirksame Mengen dieses Giftes im Körper kreisen und daß daher die Morphingewöhnung nicht *ausschließlich* auf der durch *Faust* nachgewiesenen gesteigerten Zerstörung im Körper des gewöhnten Tieres beruhen kann.

Bei Katzen tritt nach minimalen sowie nach größeren Morphindosen manchmal Pulsverlangsamung, manchmal Pulsbeschleunigung ein. Die Beschleunigung beruht nicht auf Acceleranswirkung, die Frequenzveränderungen beruhen auf einer Beeinflussung des Vaguszentrums. Am isolierten Herzen läßt sich eine Verstärkung der Kontraktionen nachweisen.

Beim Kaninchen ließ sich keine sichere Herzwirkung des Morphins feststellen.

XIV.

Aus der medizinischen Klinik in Göttingen.

Über den Mechanismus der Nebennieren- bezw. Adrenalinwirkung,

Von

L. Lichtwitz.

Im 58. Bande dieses Archivs habe ich einen Versuch mitgeteilt, der ausgehend von den entwicklungsgeschichtlichen und anatomischen Beziehungen zwischen chromaffiner Substanz und Sympathikus und einigen Erwägungen spekulativer Art, die das Studium eines Falles von Morbus Addisonii kombiniert mit Sklerodermie[1]) ergeben hatte, zur Entscheidung der Frage dienen sollte, ob die aktive Substanz der Nebennieren direkt in das sympathische Nervensystem aufgenommen und in demselben weitergegeben wird. Dieser Transport wurde in Analogie gesetzt zu der Beförderung von Tetanus- und Diphterietoxin im Nerven. (Marie und Morax[2]); H. Meyer und Ransom[3])).

Mein Versuch hat mir ein positives Resultat ergeben. Ich konnte bei Injektion von Adrenalin in die Unterschenkel, die nur durch den N. ischiadicus mit dem übrigen Körper in Verbindung standen, eine Pupillenerweiterung und eine Steigerung der Hautsekretion beobachten.

Dieser Versuch ist, so weit mir bekannt geworden, dreimal nachgemacht worden. Zuerst von Hans Rosenbach[4]) im Laboratorium von L. Aschoff. Rosenbach hat die Pupillenerweiterung „nur vereinzelt und nur in geringer Intensität" beobachtet. Von der Annahme ausgehend, daß ich auch die bei Injektion von Adrenalin in die Blutbahn, also die im pharmakologischen Experiment auftretende Wirkung

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94. 567. 1908.

2) Annal. de l'Institut Pasteur 16. 818. 1902.

3) Dieses Archiv 49. 369. 1903.

4) Vortrag gehalten i. d. Naturforschenden Gesellschaft in Freiburg i. Br. am 19. V. 1908. Ref. D. M. W. 1908 p. 1251.

des Nebennierenstoffes in der oben erwähnten Weise deuten wolle (was mir natürlich nie in den Sinn gekommen ist), hat Rosenbach den interessanten Versuch gemacht, Adrenalin in einen entnervten Unterschenkel, dessen Zirkulation wohl erhalten war, einzuspritzen. Diese Versuche ergaben eine maximale Pupillenreaktion (wie er sie bei meiner Versuchsanordnung nie beobachtet hat), aber mit starker Verzögerung. Die Reaktion trat erst nach 30 bis 40 Minuten, also dem Zehnfachen der Zeit auf, die bei Injektion in den gesunden Frosch erforderlich ist. Diese Verzögerung faßt Rosenbach als die Folge einer Beeinflussung des Blut- und Lymphstromes durch die Entnervung auf. Er schließt daraus, daß die Ergebnisse eines wichtigen Versuches von Meyer und Ransom, in dem das Ausbleiben des Tetanus bei Impfung an der hinteren Extremität, gleichzeitiger Durchschneidung des Rückenmarks und nachfolgender Antitoxininjektion festgestellt wurde, als die Folge einer Zirkulationsstörung aufzufassen ist, daß also das Tetanustoxin nicht in der Nervenfaser selbst, sondern in den Lymphspalten des Nerven transportiert wird, und daß auch für das Adrenalin, wenn es durch den Nerven geht, nur ein Transport mit dem Lymphstrom in Betracht kommen kann. Rosenbach konnte auch nach Injektion von wässeriger Berlinerblaususpension in den Lymphspalten des Nerven den Farbstoff makro- und mikroskopisch nachweisen.

Sodann hat S. J. Meltzer[1]) den Versuch an 36 Fröschen wiederholt und niemals eine Pupillenerweiterung beobachtet, die als eine Wirkung des resorbierten Adrenalins gedeutet werden konnte. Meltzer macht zunächst einige Einwendungen theoretischer Art gegen die Möglichkeit des von mir aufgestellten Mechanismus. Er meint, daß ein Vergleich mit dem Tetanustoxin unstatthaft sei wegen der Differenzen von Dosis, Dauer und Wirkungsort. Was zunächst die Dosis betrifft, so kennt man genau die Mengen, die bei Versuchstieren zur Erzielung einer Adrenalinreaktion irgend welcher Art nötig sind. Diese Mengen (Meltzer braucht für seine Frösche mindestens 0,05 mg Adrenalin, um eine Pupillenreaktion hervorzubringen) sind unzweifelhaft sehr groß im Vergleich zu den Mengen, die unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen in irgend einem Organismus eine auf die Nebennierenfunktion zu beziehende Wirkung hervorbringen[2]). Es ist daher sehr wohl möglich, daß ein experimenteller Modus, der die nach meiner Auffassung physiologische Funktion nachahmt, sehr viel ge-

1) Dieses Archiv 59. 458. 1908.

2) Vgl. Lépine (Lyon Medical 1908 Nr. 47), der diese Differenz der Quantitäten zuerst hervorgehoben hat.

ringere Mengen braucht. Bezüglich der Dauer der „Wanderung durch den Nerven" konstatiert Meltzer eine große Differenz zwischen der Zeit, die Tetanustoxin braucht, und der Zeit, die für meine Adrenalinversuche angegeben ist (10—85 Minuten). Meltzer findet, daß beim Tetanustoxin „mindestens 24 Stunden verstreichen müssen, bevor eine Wirkung erkennbar wird". „Die Toxinwanderung durch den Nerven bietet demnach nichts besonders Überraschendes. Wir können uns wohl vorstellen, daß nach langem Durchsickern durch die Lymphbahnen der Nerven oder durch Axenzylinder ein ganz minimaler Bruchteil schließlich an eine zentrale Stelle gelangt." Meltzer ist diesen Fragen zu wenig auf den Grund gegangen. Es dürfte bekannt sein, daß ein Toxin nach einer Reaktionszeit wirkt, die man als die Folge einer geringen Resorption oder dgl. auffassen kann und die man gewöhnlich Inkubationszeit nennt. Darin unterscheidet sich das Tetanustoxin von Adrenalin (und vielen andern Stoffen), daß Adrenalin, am Ort der Wirkung appliziert, sehr schnell, das Toxin aber erst nach einem längeren Intervall wirkt. Die 24 Stunden, die bei intraneuraler Injektion von Tetanustoxin vergehen, bedeuten also nicht die Zeit des Transportes durch den Nerven, sondern die des Transportes + der unbekannten Inkubationszeit. Die Zeit des Weiterrückens in dem Nerven haben A. Marie und V. Morax[1]) verfolgt. Aus ihren Versuchen und aus denen von N. Tiberti[2]) geht hervor, daß bei Mäusen nach Injektion von Tetanustoxin in die Wade bereits nach 1½ Stunden in dem N. ischiadicus der betreffenden Seite so viel Gift ist, daß der einem anderen Tier implantierte Nerv toxisch wirkt. Meltzer weist dann darauf hin, daß das Tetanustoxin nur bis zur Ganglienzelle zu gehen braucht, während das Adrenalin noch bis an den Ort seiner Wirksamkeit, ein peripheres Organ, ziehen muß. Wenn man überhaupt einen Transport durch die Nervensubstanz für möglich hält, so sehe ich hier keinen prinzipiellen Unterschied. Das Tetanustoxin wird in der Ganglienzelle gebunden, bis eine Sättigung erreicht ist. Und dann verbreitert es sich weiter durch das Rückenmark (Otto Loewi und Hans Meyer[3]), also mit Übergreifen auf ein anderes Neuron, mit der Langsamkeit, die durch die in den vielen Ganglienzellen gebotenen Bindungsmöglichkeiten gegeben ist. Für das Adrenalin bedeutet eine Ganglienzelle nichts. Es wird dort weder gebunden noch gebraucht. Und sein Transport kann daher in den Ganglienzellen keinen Aufenthalt erfahreu. So viel von den theoretischen Bedenken

1) Annal. de l'Institut Pasteur 16. 818. 1902.
2) C.-Bl. f. Bakteriologie 38. 281. 1905.
3) Schmiedeberg-Festschrift 1908.

Meltzers. Auf die Differenz der tatsächlichen Befunde komme ich bald zu sprechen.

Als Dritter hat R. Lépine[1]) den Versuch nachgeprüft mit der Modifikation, daß er das Bein nicht durchtrennte, sondern abband. Er hat inkonstante und wechselnde Wirkungen beobachtet, aber keine solche Erweiterung, wie sie bei der Injektion in den Rückenlymphsack erfolgt. Er hält weitere Versuche für erforderlich. Lépine hat unabhängig von mir über die Funktion der chromaffinen Substanz die gleiche Hypothese aufgestellt, die er so formuliert:

„Elle se résume en ceci que l'adrénaline produite au voisinage immédiat d'une fibre sympathique, pouvrait bien diffuser directement jusqu'à celle-ci, et, l'excitant spécifiquement, amener une excitation plus ou moins généralisée du sympathique, avec ses conséquences."

Und an anderer Stelle wirft er die Frage auf, „si l'adrénaline sécrétée par les cellules chromaffines, contiguës, comme on sait, aux fibres sympathiques, diffuse directement jusqu'à ces dernières."

Die Differenz in den Versuchsresultaten kann an den Versuchstieren oder an den Untersuchern oder an beiden liegen. Die erste Möglichkeit erwägt Meltzer selbst (l. c.). Er hat auch sonst anscheinend die Erfahrung gemacht, daß die Empfindlichkeit seiner Frösche geringer ist als die der unserigen, und sagt in seiner Polemik[2]) mit Ehrmann: „Vielleicht reagieren die Pupillen verschiedener Spezies quantitativ verschieden." Aber diese Erklärung wird keinen, am wenigsten mich, befriedigen. Meltzer giebt in der Arbeit, die sich mit meinem Versuch beschäftigt, eine Definition der Pupillenreaktion, in der er eine kreisrunde, starre, auf Licht nicht reagierende weite Pupille verlangt. Nach meinem Wissen hatte man vorher für den positiven Ausfall nicht so schroffe Bedingungen gestellt, sondern eine deutliche Erweiterung und Ausrundung für hinreichend erachtet. Ich habe seitdem die Methode vielfach angewandt und bin mit wachsender Erfahrung immer unzufriedener mit ihr geworden. Bei Beachtung der Beleuchtungsverhältnisse lassen sich aber doch vielleicht auch aus Versuchen, die keine maximale Reaktion erzielen, einige Schlüsse ziehen.

Ich habe zunächst die Empfindlichkeit meiner Frösche und das Verhalten der Lichtreaktion bei fallenden Mengen Adrenalin geprüft. Die Tiere waren etwa von gleicher Größe, aber etwas kleiner als die in meiner früheren Versuchsserie verwandten.

---

1) Extr. des Compt. r. des séances de la Soc. de Biologie. 5. XII. 1908. 65. Band. 565.

2) D. M. W. 1909 p. 382.

mg. Adr.	Pupillengröße	Pupillenreaktion
0,4	maximal	lichtstarr
0,3	"	"
0,2	"	"
0,1	"	sehr geringe Reaktion
0,05	"	"
0,025	fast maximal	deutliche Reaktion
0,0125	"	"
0,002	deutl. Erweiterung	gute R.
0,001	0	"

Die Pupillenerweiterung tritt schneller ein als der Verlust der Lichtreaktion. Bei geringeren Mengen Adrenalin bleibt die Lichtreaktion erhalten. Wenn man beide Kriterien (Erweiterung und Starre) für erforderlich hält, ist die Empfindlichkeit dieser Frösche von denen Meltzers nicht sonderlich verschieden.

Ich habe dann in verschiedenen Anordnungen 11 Versuche gemacht. Nach der früheren Methode (meist Injektion in beide Unterschenkel und lange Beobachtungszeit) 5, einmal mit negativem Resultat, dreimal mit deutlicher Pupillenerweiterung und erhaltener Lichtreaktion, einmal mit maximaler Erweiterung und Lichtstarre. Dreimal habe ich den Versuch in der Anordnung von Lépine gemacht, einmal mit negativem Ausgang, einmal mit deutlicher Ausrundung und Lichtstarre der Pupillen, einmal mit maximaler Reaktion und Lichtstarre, sodann einen Versuch wie Meltzer nach Operation in Äthernarkose mit negativem Ergebnis. Zweimal habe ich nach Exstirpation des Herzens und Ausblutung des Tieres kein sicheres Resultat erzielt. In blinden Versuchen und bei Injektion von Strychnin habe ich wesentliche oder länger anhaltende Pupillenerweiterungen nie beobachtet. Dagegen sah ich, als statt des N. ischiadicus eine allerdings etwa achtmal so dicke Muskelbrücke die Verbindung herstellte, die Reaktion etwa in derselben Stärke auftreten, wie in der Mehrzahl der Fälle mit Nervenverbindung (Pupillenerweiterung bei erhaltener Lichtreaktion).

Für die Fälle mit maximaler Erweiterung, wie ich auch in dieser zweiten Serie einen beobachtet habe, ist auch nach den von Meltzer aufgestellten Kriterien eine Adrenalinwirkung anzunehmen. Jedoch das Ergebnis der Versuche mit der Muskelbrücke und nach Exstirpation des Herzens erwecken Bedenken, ob es sich nicht, entsprechend dem Einwande von Rosenbach, um einen Transport in den Lymphbahnen dabei handelt.

Zwar haben H. Meyer und Ransom[1]), Marie und Morax[1]) und Tiberti[1]) für das Tetanustoxin, wie es scheint mit guten Gründen,

1) l. c.

eine Lymphströmung abgelehnt. Aber ihre Versuche sind dem meinigen methodisch weit überlegen und es liegt mir fern, die Parallele meines Versuches mit diesen bedeutsamen Entdeckungen weiter zu ziehen, als den Ergebnissen des Experiments entspricht.

Wenn also vielleicht auch diesem Experiment die Beweiskraft nicht zukommt, die ich ihm zugeschrieben habe, so stimme ich doch mit Lépine überein, daß die Hypothese, die sich nicht nur auf diesen Versuch stützt, von seinem Ergebnis unabhängig bleibt.

Ich habe[1]) sodann den Versuch von Rosenbach, Injektion von Adrenalin in ein Bein, dessen Nerven sämtlich hoch oben am Plexus durchschnitten und herausgedreht waren (1—2 Tage nach der Operation) nachgeahmt, bei dem R. eine starke Verzögerung der Pupillenreaktion beobachtet und auf eine Zirkulationsstörung bezogen hatte. Ich habe bei meinen Versuchen zunächst die Zeit bis zum Eintreten der maximalen Pupillenerweiterung festgestellt, und dann demselben Tier bei Abklingen oder nach Verschwinden der Adrenalinwirkung Strychnin an derselben Stelle injiziert und bei dauernden Erschütterungen der Unterlage die Zeit bis zum Eintreten des Tetanus notiert.

a) Versuche an normalen Fröschen.

	Adrenalin in mgr.	Minuten bis zur maxim. Pupillenerweiterung	Strychnin in gr	Minuten bis zum 1. Tetanus
1	0,4	6—7	0,004	7
2	0,4	4,5	0,002	2,5
3	0,2	5		
4	0,05	18,5	0,002	3,5
5	0,2	5		

b) Versuche an Fröschen mit entnervtem Bein.

	Adrenalin in mgr.	Minuten bis zur maxim. Pupillenerweiterung	Strychnin in g	Minuten bis zum 1. Tetanus
1	0,2[2])	Keine Wirkung nach 95	0,004	20
2	0,2	9	0,002	2
3	0,2	8—10		
4	0,05	27,5	0,002	5
5	0,2	14—17	0,002	5,5—6
6	0,2	14	0,002	5
7	0,2	28	0,002	7
8	0,2	21	0,002	4,5
9	0,2	19		

1) Die Versuche wurden im Mai und Juni vorgenommen.
2) Ödem des operierten Beines.

Die von Rosenbach beobachtete Erscheinung kann ich also bestätigen, wenn ich auch eine so starke Verzögerung der Wirkung nicht gefunden habe. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß Zirkulationsstörungen an dieser Verzögerung beteiligt sind. Aber die nur geringe zeitliche Differenz, die bei der Strychninwirkung hervortritt, deutet darauf hin, daß bei dem Adrenalin noch etwas anderes mitspielt [1]).

Diese Verzögeruug der Wirkung reiht sich in eine größere Gruppe von Beobachtungen ein, die darin bestehen, daß das von seinem sympathischen Nerven abgetrennte Endorgan auf Adrenalin stärker reagiert. Ich kann hier kurz an die bekannten Versuche von Lewandowsky[2]) erinnern, der nach Exstirpation des obersten Halsganglions die Adrenalinwirkung am Auge viel schöner und deutlicher, und nicht nur nach intravenöser, sondern bereits nach subkutaner Injektion fand, an ähnliche Befunde von Meltzer u. a. Erst kürzlich haben C. Hirsch und ich[3]) an den Arterien des Kaninchenohres diesen Effekt beobachtet. Es könnte also sehr wohl in dem (nach obiger Beschreibung) entnervten Froschbein eine so anhaltende Kontraktion zustande kommen, daß die Resorption des Adrenalins viel langsamer erfolgt. Bei so präparierten Fröschen konnte ich 6 Stunden nach der Injektion mit der A. B. R.[4]) in vitro Adrenalin in 6 Versuchen vier mal, bei zwei Normaltieren nicht an der Injektionsstelle nachweisen. Die Zahl dieser Versuche ist zu gering, um die Frage zu klären. Ob aber die verstärkte Adrenalinwirkung und die allgemeine, durch die Lähmung bewirkte Kreislaufstörung zusammen ausreichen, die Verzögerung des Mydriasis zu erklären, ist so nicht zu entscheiden.

Die stärkere Wirkung des Adrenalins auf muskuläre Elemente, die von dem sympathischen Ganglion abgetrennt sind, ist aber sicher. Das Adrenalin wirkt bekanntlich wie eine Reizung des Sympathikus. Wenn man sich, wie üblich, vorstellt, daß die innere Sekretion der

1) Ich möchte nur kurz eine Beobachtung mitteilen, die ich bei diesen Versuchen sehr oft gemacht und über die ich bisher keine Angaben gefunden habe. Die Frösche zeigen nach der Adrenalininjektion eine ganz hochgradige Katatonie, die ungefähr von der gleichen Dauer zu sein scheint wie die Pupillenerweiterung. Ein Frosch war nach einer Injektion von 0,2 ccm 0,6 proz. NaClösung nicht katatonisch. Nur einmal blieb er ganz kurze Zeit in Seitenlage. 8' nach Inj. von 0,2 mg Adr. war er deutlich aber nicht stark katatonisch. 27' später wurden 0,4 mg Adr. injiziert. 5' später hochgradige Katatonie. Der Frosch stand ca. 2 Minuten auf Schnauze und Vorderbeinen mit in die Höhe gerichtetem Rumpf und wagerecht gespreizten Hinterbeinen.

2) Arch. für Anatomie und Physiol. 1899. p. 360.

3) D. Arch. für klin. Med. 99. 125. 1910.

4) A. B. R. d. h. Adrenalin-Bulbus-Reaktion.

Nebennieren in das Blut erfolgt, so wirkt also das im Blute kreisende Adrenalin tonisierend auf die Gefäßmuskulatur. Nun wissen wir, daß ein Tonus im Sympathikus selbst liegt, und daß nach Lähmung oder Durchschneidung der betreffenden Sympathikusfasern eine Erweiterung der entsprechenden Gefäße eintritt. Da nun aber, wie aus dem Experiment hervorgeht, die entnervten Gebiete auf Adrenalin stärker reagieren, so müßte man erwarten, daß das Adrenalin des Blutes eine Verengerung dieser Gefäße bewirkt. Es ergibt sich also, wenn die Anschauung, daß das Adrenalin in das Blut sezerniert wird, richtig ist, die bemerkenswerte Folgerung, daß die Wirkung der tonisierenden Substanz des Blutes völlig verschwindet gegen den Ausfall des Sympathikustonus und nicht in die Erscheinung tritt bei der Bedingung, die im Injektionsexperiment die stärkste Adrenalinwirkung herbeiführt.

Einer Erklärung, die mit den experimentellen Beobachtungen besser im Einklang steht, ist die Erscheinung aber zugänglich, wenn man sich — wenigstens für einen Augenblick — auf den von mir und Lépine vertretenen Standpunkt stellt, daß die Nebenniere in den Sympathikus sezerniert und daß der Sympathikus gewissermaßen mit Adrenalin geladen ist. Nach der Definition von Straub ist das Adrenalin ein Potentialgift, d. h. es wirkt nicht durch seine absolute Konzentration, sondern durch die Differenz der Konzentration in der Zelle (Muskelfaser) und der sie umgebenden Flüssigkeit. Ist die Muskelfaser vom Sympathikus abgetrennt, so muß sie offenbar, da das Adrenalin rasch verbraucht wird, bald eine geringere Adrenalinkonzentration haben als vor der Abtrennung und als die Muskelfaser, die in ihrem Zusammenhang mit der Nervenzelle nicht gestört ist. Es muß also eine Adrenalininjektion, d. h. die Herstellung einer höheren Konzentration im Blute, auf die entnervte Faser stärker wirken, was auch tatsächlich der Fall ist.

Ich möchte also dieser Lehre von dem doppelten Tonus die Auffassung gegenüberstellen, daß der Adrenalintonus mit dem Sympathikustonus identisch ist, daß der Tonus des Sympathikus auf seiner „Adrenalinladung" beruht. Wenn man den Fundamentalsatz, daß das Adrenalin wie eine Sympathikusreizung wirkt, umkehrt und erweitert, so kann man sagen: eine Reizung des Sympathikus wirkt wie eine Zufuhr von Adrenalin, eine Durchschneidung oder Lähmung wie das Aufhöhren eines Adrenalineffektes. Und die Wirkungen sind unabhängig von dem Adrenalingehalt des Blutes.

Daß das normale Blut Adrenalin in ganz geringen Mengen enthält, ist nicht zu bestreiten. Zwar kann ich den Befunden von Adrenalin im Blute der Nebennierenvenen (Ehrmann u. a.) eine

Beweiskraft nicht zuerkennen, da die hochgradigen Störungen des Kreislaufs, die mit den Experimenten verbunden waren, zu Läsionen des so leicht verletzbaren Nebennierengewebes und zum Austritt chromaffiner Substanz führen mußten. Aber durch die Befunde von A. Fränkel[1]) und P. Trendelenburg[2]) scheint die Tatsache gesichert. Nur ist zu bemerken, daß damit noch nichts für die Sekretion in das Blut bewiesen ist. Da Frey[3]) im Einklang mit der Theorie von Straub festgestellt hat, daß das Adrenalin auch bei seinem Austritt aus dem Gefäßstreifen in die umgebende Flüssigkeit kontrahierend wirkt, so spricht nichts dagegen, daß das Adrenalin des Blutes bei einem entsprechenden vitalen Vorgang in die Zirkulation gelangt ist. Ein Beweis für die Sekretion in das Blut ist noch nicht erbracht.

Auch ein anderes sicher gestelltes experimentelles Ergebnis ist bisher nicht erklärt, die von E. Abderhalden[4]) gefundene Immunisierung mit d-Suprarenin gegen l-Suprarenin. Daß es sich hier um einen echten Immunitätsprozeß handelt, wird wohl von niemandem angenommen. P. Trendelenburg hat festgestellt, daß injiziertes Adrenalin aus dem Kreislauf sehr schnell verschwindet, Abderhalden, daß injiziertes d-Suprarenin für längere Zeit eine (gegen l-Suprarenin schützende) Wirkung entfaltet. Wenn man annimmt, daß sich die beiden Suprarenine von entgegengesetzter optischer Aktivität in bezug auf ihr Potential (Diffusion oder dgl.) wie ein einheitlicher Körper verhalten[5]), kann man den Vorgang so deuten, daß das d-Suprarenin vom Sympathikus aufgenommen wird und die Adrenalinladung des Sympathikus so vermehrt, daß ihr gegenüber die Konzentration des injizierten wirksamen l-Suprarenins zu klein ist, um einen Effekt zu erzielen[6]).

Die Beziehungen der Nebennieren zum Zuckerhaushalt und besonders zum Zuckerstich ergeben einen Widerspruch mit der üblichen Auffassung der Nebennierensekretion. v. Noorden[7]) faßt die experi-

1) Dieses Archiv 60, 395, 1909.

2) Dieses Archiv 63, 161, 1910.

3) Sitzungsberichte der Physikal.-med. Gesellschaft. Würzburg 1908.

4) Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 59 und 60. 1909.

5) Untersuchungen darüber sind im Gange.

6) Mit dieser Annahme, daß das injizierte Adrenalin im Körper, und wohl nur dann in dem Gewebe, zu dem es die größte Affinität hat, bleibt, steht im Einklang, daß Adrenalin mit nicht faulendem Gewebe seine Wirksamkeit sehr lange behält. Die experimentellen Ergebnisse sagen nur, daß das injizierte Adrenalin nicht im Blute bleibt. Ob und wo es zerstört wird, ist unbekannt (vgl. Embden und v. Fürth. Hofmeisters Beiträge 4. 1904, p. 425 und K. Rieder, dieses Archiv 60. 1909. 413).

7) Die Zuckerkrankheit. V. Aufl. p. 162. Berlin 1910.

mentellen Ergebnisse so zusammen, daß der Zuckerstich wirkungslos bleibt nach Durchschneidung des Grenzstranges des Sympathikus, nach Durchschneidung aller zur Leber ziehenden Nerven, besonders des r. Splanchnicus, nach Durchschneidung des linken, die Nebennieren versorgenden Splanchnicus und nach Exstirpation der Nebennieren. Es gehört also zum Zustandekommen der Piqûre eine Trennung im Zentralnervensystem am Calamus scriptorius bei Intaktheit des Grenzstranges und des Teiles des sympathischen Nervensystems, das Leber und Nebennieren versorgt, und bei der Existenz der Nebennieren. v. Noorden deutet die Glykosurie nach dem Stich so, daß eine abnorm starke Erregung durch die Verletzung das sympathische Nervensystem betritt, auf dem l. Splanchnicus nach den Nebennieren läuft, dort eine Überproduktion von Adrenalin bewirkt, das in die Blutbahn geht, an die Leber kommt und zu einer Mobilisierung von Glykogen führt. Eine Adrenalinämie im Zuckerstich haben Herter und Wakemann[1]) beobachtet, aber R. H. Kahn[2]), der mit besserer Methodik gearbeitet hat, konnte den Befund nicht bestätigen. Es bleibt bei dem Erklärungsversuch v. Noordens besonders ungedeutet, warum eine Durchschneidung der Lebernerven den Zuckerstich unwirksam macht. Das Adrenalin müßte etwa auf die von ihren Nerven befreite Leber nicht wirken. Es ist aber bekannt, daß das Adrenalin auch bei künstlicher Durchblutung der exstirpierten Leber wirksam ist. Also reicht die Erklärung nicht aus. Wenn man aber annimmt, daß die Stellen des Gehirns, deren Verletzung zu Glykosurie führt, sympathische Hemmungszentren enthalten, wie sie R. Shima[3]) für die Pupille im Gehirn gefunden hat, oder spezieller ausgedrückt, Zentren, die auf die Verteilung des Adrenalins im Sympathikus regulierend wirken, so sind die experimentellen Ergebnisse zu deuten. Es muß eben die sympathische Verbindung zwischen Nebennieren und Leber, auf der sich nach meiner Ansicht das Adrenalin bewegt, intakt sein und die Hemmung oder Regulation vom Zentralorgan wegfallen, um den stärkeren, zur Glykosurie führenden Übertritt des Adrenalins von der chromaffinen Substanz zur Leber zu ermöglichen.

In einer nicht gerade glücklichen Anordnung des Experiments habe ich versucht, die innige Berührung, die in der Nebenniere die chromaffine Substanz mit dem sympathischen Nervensystem hat, nachzuahmen, indem ich Adrenalin in Form von Tabletten Kaninchen intrakraniell zwischen Hirn und Dura mater einverleibte und beobachtete,

1) Pflüg. Arch. 127. 1909.
2) Pflüg. Arch. 128. 519. 1909.
3) Pflügers Archiv 126. 269. 1909.

wie sich die Zuckerausscheidung dieser Tiere gegenüber der subkutanen Applikation von Adrenalintabletten verhält. Da der Versuch die Frage nicht entscheiden kann, weil die Tiere sich in betreff der Zuckerausscheidung individuell zu verschieden verhalten und die Resorptionsbedingungen auch zu verschiedene sind, so sehe ich von einer ausführlichen Wiedergabe ab. Summarisch ist so viel zu sagen, daß der Eingriff und die Einführung von Tabletten (bis 5 mg Adrenalin) gut vertragen wird. Die Tiere zeigen keine Krankheitserscheinungen. Der Blutdruck ist nicht geprüft. Es wurden an 20 Tieren 28 Versuche gemacht, 15 mal mit intrakranieller, 13 mal mit subkutaner Einbringung des Adrenalins. Die ausgeschiedenen Zuckermengen schwanken bei ersterer von 0—8,039, bei letzterer von 0,62—9,15 g. Sie sind bei intrakranieller vergleichsweise niedriger.

Die Summe der Versuche ergab folgendes Resultat:

1. Intrakranielle Applikation.

Zahl der Versuche	Gesamtgewicht der Tiere kg	mg. Adr.	g Zucker	pro kg Tier u. mg. Adr. g Zucker
15	33,050	43,9	36,084	0,024
2. Subkutane Applikation.				
13	27,820	38,4	47,657	0,045

Aus diesem Ergebnis kann man ebenso wenig schließen, wie aus manchem anderen, was ich versucht habe.

Ich gebe also gern zu, daß ich einen einwandfreien Beweis für meine Annahme nicht beibringen kann, bemerke aber, daß auch die Nebennierensekretion in das Blut nicht bewiesen ist. Dieser Hypothese ist die meinige überlegen in der Deutung der oben besprochenen Experimente, wobei ich nicht übersehe, daß vieles zu deuten noch übrig bleibt. Berücksichtigt man schließlich die anatomischen[1]) und pathologischen Beziehungen zwischen Nebenniere und Sympathikus, und bedenkt man, was unter dem Einfluß der Elektrophysiologie des Nerven wohl nicht immer geschieht, daß der Nerv nicht nur ein Erregungsleiter, sondern daß ein Neuron eine Zelle ist, in der stoffliche Beziehungen doch unbedingt bestehen müssen, so wird man, wie ich hoffe, der hier vertretenen Anschauung eine ein wenig größere Existenzberechtigung zugestehen.

1) Auch die Lage der Hypophyse, die ja ein ähnliches Produkt liefert wie das chromaffine Gewebe, gibt einen Hinweis auf die Wichtigkeit der räumlichen Beziehungen dieser Drüsen zum Nervensystem.

XV.

(Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.)

Über das Kochsalzfieber.

Von

Dr. med. et phil. **Hermann Freund**, Assistenten der Klinik.

Das Problem des Kochsalzfiebers, das in der pädiatrischen Literatur der letzten Jahre sehr lebhaft diskutiert worden ist, hat sich aus einer klinischen Fragestellung entwickelt. Finkelstein hatte das „alimentäre Fieber" beschrieben, d. h. Fieber durch per os zugeführte Nahrungsstoffe, das er bei einer Gruppe schwer geschädigter Säuglinge eintreten sah. Er nahm ursprünglich an, daß die Vorbedingung für das Zustandekommen des Fiebers eine Schädigung des Darmes sei, welche an sich unschädliche Stoffe in pathologischer Form oder in pathologischer Menge in den Kreislauf eintreten lasse, und hatte zunächst die Kohlehydrate der Nahrung für die Temperatursteigerung verantwortlich gemacht. Diesen Gedankengang weiter verfolgend, untersuchte sein Schüler Schaps das Verhalten normaler Kinder, bei denen er die gleichen Bedingungen zu schaffen suchte, wie beim alimentären Fieber, indem er unter Umgehung des Darmes eine Zuckerlösung durch subkutane Injektion direkt in den Kreislauf brachte. Das Fieber, das er dabei auftreten sah, faßte er als Folge „osmotischer Wirkungen" des Zuckers auf und suchte diese Annahme dadurch zu stützen, daß er auch andere Stoffe mit „ähnlichen osmotischen Eigenschaften" einspritzte. So teilte er 1907 die ersten Beobachtungen über das Kochsalzfieber der Säuglinge mit.

Die Tatsache, daß die sog. physiologische Kochsalzlösung Fieber machen kann, bedeutet an sich für die Fieberpathologie nichts prinzipiell Neues; liegen doch zahlreiche Beobachtungen aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts über die aseptische Erzeugung fieberhafter Temperaturen vor, und zwar durch Injektion aller möglichen Stoffe, die zum Teil chemisch mehr oder weniger gut charakterisiert sind, so Albumosen, Aminosäuren, organische Basen. Darunter finden

sich auch anorganische Stoffe von einfachster Zusammensetzung: So berichtet Billroth in seinen ersten Fieberarbeiten über Temperatursteigerung nach Injektion von destilliertem Wasser, und auch die pyretogene Wirkung von Salzlösungen wurde bereits von Krehl geprüft und zum Teil nachgewiesen. Doch sind diese Beobachtungen seinerzeit nicht weiter verfolgt worden, wohl weil ihnen die klinische Betonung und damit das allgemeinere Interesse fehlte.

Die letzten Jahre haben nun zahlreiche Nachprüfungen der Schapsschen Arbeit gebracht (vgl. das ausführliche Referat bei Bingel, diese Zeitschrift Bd. 64). Zusammenfassend kann man sagen, daß die Tatsache des Kochsalzfiebers gesichert ist. Dabei sind jedoch gewisse Einschränkungen nötig: positive Resultate fanden sich nur bei etwa 60—70 Proz. der Säuglinge, alle übrigen zeigten keine Fieberreaktion. Dieser Abstand zwischen reagierenden und nichtreagierenden Individuen weist wohl dem Kochsalz eine Sonderstellung unter den Stoffen an, deren Injektion aseptisches Fieber macht. Jedes physiologische Experiment am Gesamtorganismus hat zwar mit Ausnahmen zu rechnen; das Wort von der „Sicherheit eines Experimentes" gilt speziell für das experimentelle Fieber nicht. Beim Salzfieber kann es sich aber kaum um solche Ausnahmen handeln; dafür ist die Zahl der negativen Versuche zu groß. Dabei muß man noch berücksichtigen, daß die Reaktion um so verbreiteter ist, je jünger die Kinder sind. Junge Säuglinge sind aber in ihrer Wärmeregulation noch so labil, daß sie durch die Außentemperatur beeinflußbar sind. Deshalb muß man wohl die positiven Reaktionen zum Teil etwas geringer bewerten. Nimmt man noch die Beobachtungen hinzu, welche Heim und John aus der Budapester Kinderklinik an einer bestimmten Gruppe schwerkranker Säuglinge über die heilende und zugleich auch fieberherabsetzende Wirkung von Kochsalzlösungen gemacht haben, so ist der Schluß zwingend, daß eine besondere individuelle Disposition, die bei etwas über der Hälfte der Kinder besteht, Vorbedingung für das Zustandekommen des Kochsalzfiebers ist.

Diese Disposition ist nicht auf das Kindesalter beschränkt; es beginnen sich die Mitteilungen über Temperatursteigerungen zu mehren, die auch bei Erwachsenen nach therapeutischen Einspritzungen gesehen wurden. Auffallenderweise scheinen gerade die intraneuralen Kochsalzinjektionen gegen Ischias, bei denen geringe Mengen von etwa 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Nervenscheide gespritzt werden, relativ häufig Fieber zu machen. Experimentell hat Bingel eine große Zahl gesunder und kranker Erwachsener untersucht und hat dabei gleichviel positive wie negative Reaktionen gesehen.

Im Tierexperiment ist das Kochsalzfieber bisher nur am Kaninchen untersucht. Neben einer kurzen Mitteilung von Wideroe liegen große Versuchsreihen von Friedemann und Davidsohn vor, die bei intravenöser und subkutaner Injektion von Kochsalzlösungen Fieber erzielten. Nach ihrer Angabe ist dabei ausschlaggebend die absolute Menge, nicht die Konzentration. Ich habe keine eigenen Beobachtungen über diesen Punkt gemacht; doch ist sicher dabei in Rücksicht zu ziehen, daß anisotonische Lösungen bei Kaninchen auch ohne spezifische Wirkung — allein z. B. durch die Hämolyse — Fieber machen können.

Meine Versuche mit Kochsalzlösungen sind an Kaninchen von mittlerer Größe, etwa 2 kg schwer, angestellt. Die Versuchsanordnung war stets einheitlich. Bei den großen individuellen Differenzen, welche die Tiere in der Stärke der Reaktion zeigten, wurde darauf verzichtet, stets die gleiche Menge Kochsalz pro kg Körpergewicht zu verwenden. Ich injizierte stets die gleiche Menge, nämlich 20 ccm einer 0,85 prozentigen sterilen Kochsalzlösung in die Ohrvene. Als Fieber rechne ich Temperatursteigerung von 0,8° an; Steigerungen unter 0,5° gehören noch zu den normalerweise auftretenden Tagesschwankungen; die dazwischen liegenden Werte sind fraglich. Die Normaltemperatur der Tiere wurde stets zwischen 38,6 bis 39,6° C gefunden [1]).

In 100 Versuchen beobachtete ich bei 88 Tieren Fieber, nur drei Tiere reagierten nicht, neun Tiere hatten fragliche Temperatursteigerungen. (Tab. I a.)

Die Fieberkurve war eine typische: etwa nach einer halben Stunde steigt die Temperatur, erreicht in der zweiten bis dritten Stunde das Maximum, nach vier bis sechs Stunden — je nach der Höhe der Reaktion — ist die Anfangstemperatur wieder erreicht.

Meine Resultate entsprechen denen der oben zitierten Autoren. Die positive Reaktion ist also beim Kaninchen weit häufiger als beim Menschen. Die Tiere verhalten sich dem Kochsalz gegenüber ähnlich wie ganz junge Säuglinge. Auf der andern Seite tritt aber hinsichtlich der S t ä r k e der Reaktion die individuelle Differenz der Tiere — unabhängig vom Körpergewicht — deutlich hervor.

Eine Immunität gegen wiederholte Kochsalzinjektion, wie sie von Schaps beschrieben wird, habe ich nie gesehen; im Gegenteil fand

1) Im allgemeinen fand ich bei dem gleichen Tiere an verschiedenen Tagen stets die gleiche Normaltemperatur; nur in der heißen Jahreszeit waren zuweilen Schwankungen nachweisbar. Im Hunger sind die Temperaturen um $^1/_2$—1° tiefer, als bei Fütterung. In dem Versuch wurden selbstverständlich nur Kaninchen genommen, die keine Abweichungen von ihrer Normaltemperatur zeigten.

ich bei mehrfach gespritzten Tieren eher eine stärkere Reaktion; ich glaube das mit der verlangsamten Ausscheidung durch die bei mehrfachen Salzinjektionen fast stets geschädigten Nieren erklären zu können.

Tabelle I.

Versuche mit Kochsalzlösung 0,85 %.

Temperatursteigerung Grad	a. bei Winterfutter	b. bei Grünfutter	c. bei Kartoffelfütter.	d. bei Hunger
+ 0	—	—	in 1 Versuch	in 1 Versuch
+ 0,1	—	—	—	„ 2 „
+ 0,2	—	in 1 Versuch	„ 5 „	„ 2 „
+ 0,3	in 3 Versuchen	„ 1 „	„ 4 „	—
+ 0,4	—	„ 4 „	„ 2 „	„ 3 „
+ 0,5	„ 1 „	„ 6 „	„ 3 „	—
+ 0,6	„ 2 „	„ 3 „	„ 3 „	—
+ 0,7	„ 6 „	„ 2 „	„ 1 „	—
+ 0,8	„ 10 „	„ 5 „	„ 1 „	—
+ 0,9	„ 27 „	„ 1 „	—	—
+ 1,0	„ 10 „	—	—	—
+ 1,1	„ 8 „	—	—	—
+ 1,2	„ 14 „	—	—	—
+ 1,3	„ 8 „	—	—	—
+ 1,4	„ 6 „	—	—	—
+ 1,6	„ 2 „	—	—	—
+ 1,7	„ 2 „	—	—	—
+ 2,0	„ 1 „	—	—	—
Summa:	100 Versuche	23 Versuche	20 Versuche	7 Versuche
Durchschnittliche Temperatursteiger.	+ 1,2°	+ 0,57°	+ 0,48°	+ 0,25°
Kein Einfluß	in 3 Versuchen	in 6 Versuchen	in 12 Versuchen	in 7 Versuche
Fraglich	„ 9 „	„ 11 „	„ 6 „	—
Fieber	„ 88 „	„ 6 „	„ 2 „	—

Zur Erläuterung obiger Tabelle diene das Beispiel zweier Tiere, die nacheinander in viertägigen Perioden zuerst gehungert hatten, dann Kartoffeln, dann Winterfutter bekommen hatten.

Tier	a. nach Hunger	b. Kartoffelfütterung	c. Winterfutter
Nr. 87	23. VIII. 1910 + 0,1	27. VIII. 1910 + 0,2	31. VIII. 1910 + 1,0
„ 91	23 „ „ + 0,4	27. „ „ + 0,2	31. „ „ + 1,1

Tabelle II.

Versuche über die „Entgiftung" der Kochsalzlösung durch andere Salze und durch Ansäuern.

Temperatur-steigerung	a. Ringer [1])	b. NaCl + $CaCl_2$	c. NaCl + KCl	d. NaCl + HCl
0	in 4 Versuchen	—	—	in 2 Versuchen
+ 0,1	„ 2 „	in 1 Versuche	in 1 Versuch	—
+ 0,2	—	—	—	„ 1 „
+ 0,3	„ 7 „	—	—	„ 1 „
+ 0,4	„ 3 „	„ 3 „	in 1 Versuch	„ 2 „
+ 0,5	„ 2 „	„ 2 „	—	„ 2 „
+ 0,6	—	—	—	„ 2 „
+ 0,7	—	—	in 1 Versuch	„ 2 „
+ 0,8	—	—	—	—
+ 0,9	—	—	—	—
+ 1,0—2,0	—	—	1,2° in 1 Versuch	—
Summa:	18 Versuche	6 Versuche	4 Versuche	12 Versuche
Durchschnittliche Temperatursteiger.	+ 0,25°	+ 0,4°	+ 0,6°	+ 0,4°

Die verwandten Lösungen hatten folgende Zusammensetzung:

a) Ringersche Lösung auf 1000 Wasser: NaCl 8,5
KCl 0,42
$CaCl_2$ 0,24
$NaHCO_3$ 0,1

b) 20 ccm NaCl-Lösung 0,85 + 1 ccm $CaCl_2$-Lösung 2,5 proz.

c) 20 ccm NaCl-Lösung 0,85 + 1 ccm KCl-Lösung 1,5 proz.

d) 20 ccm NaCl-Lösung + 3 ccm n/10 HCl-Lösung.

Die von Ludwig F. Meyer am Säugling gefundene „Entgiftung" des Kochsalzes durch andere Salze gelingt auch beim Kaninchen. (Tab. II.) Ich benutzte für diese Versuche die Ringersche Flüssigkeit, mit der ich selbst bei größeren Mengen nie Fieber entstehen sah. Das ist gegenüber Friedemann und Davidsohn hervorzuheben, die allerdings diesen Teil ihrer Versuche nur nebenbei erwähnen und auch nicht angeben, ob sie die Ringerlösung intravenös oder subkutan angewendet haben. Die subkutane Injektion bedeutet jedenfalls für Fieberversuche am Kaninchen eine Kompli-

1) Anmerkung: Auch Ringersche Flüssigkeit in vierfacher Konzentration hatte keinerlei Einfluß auf die Körpertemperatur der Tiere (5 Versuche).

kation; Kaninchen sind eben in ihrer Körpertemperatur etwas labil. Ich sah bei Tieren, die sich gebissen hatten, zuweilen vorübergehende Temperaturerhöhung um 1—2° eintreten, und zwar beim beißenden, wie beim gebissenen Tiere. Die Mitteilung der beiden Autoren, daß subkutan mit geringeren Mengen Kochsalzfieber zu erzeugen sei, als intravenös, kann vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß der Eingriff einer subkutanen Injektion an sich die Temperatur der Tiere schon beeinflussen kann.

Die Bestandteile der Ringerlösung wurden sodann einzeln auf ihre entgiftende Wirkung untersucht, und zwar mit folgendem Ergebnis: Das Natrium-Bicarbonat beeinflußt das Kochsalzfieber nicht; im Gegensatz zu Ludwig F. Meyer habe ich auch mit Kaliumchlorid nicht sicher das Fieber unterdrücken können. Es war dies eigentlich auch beim Kaninchen kaum zu erwarten, das als Pflanzenfresser im Futter soviel Kalisalze aufnimmt, daß ein Kochsalzfieber sonst wohl kaum hätte eintreten können. Hingegen gelingt es stets, mit Calciumchlorid die Fieberreaktion zu verhindern — eine Tatsache, die unten in anderem Zusammenhange besonders bedeutungsvoll wird. (Tab. I b und c.)

Auch mit angesäuerter Kochsalzlösung — 3 ccm $\frac{n}{10}$ Salzäure zu 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung — konnte ich kein Fieber hervorrufen, obwohl die Lösung in vitro hämolytisch wirkte. (Tab. II d.) Das ist schwer zu erklären, da die schwach saure Reaktion der Lösung in der Blutbahn nicht zur Wirkung kommen kann; das Serum vermag mittels seiner „amphoteren Ionen" große Mengen von Alkali oder Säuren zu neutralisieren und so seine Wasserstoffionenkonzentration auch gegen starke Angriffe zu wahren. Es wäre aber möglich, daß der starke sensible Reiz — die Säureinjektionen waren offenbar sehr schmerzhaft — die Temperatur beeinflußt hat. Kaninchen bekommen nach starken Schmerzreizen oft Temperatursenkungen; eine solche könnte wohl in diesen Versuchen die Kochsalzwirkung unterdrückt haben.

Auf eine andere Art, die Reaktion der Tiere zu modifizieren, brachte mich ein Zufall. Als ich zu Beginn des Frühlings meine Versuche fortsetzte, zeigten die Tiere — frische sowohl wie andere, die früher auf Kochsalz gefiebert hatten — ein ganz verändertes Verhalten: Nur bei einzelnen wenigen trat eigentliches Fieber auf; die meisten hatten unsichere, manche gar keine Temperatursteigerungen. Es lag nahe, das mit physiologischen Veränderungen der Kaninchen in Zusammenhang zu bringen; es könnte etwa der Verlust des Winter-

pelzes die Wärmeabgabe und damit die Regulation erleichtern. Ich konnte aber zeigen, daß die Tiere durch einen anderen äußeren Einfluß die Disposition zum Kochsalzfieber verloren hatten: In der Zeit der negativen Versuche hatten die Tiere zuerst wieder Grünfutter bekommen, während sie im Winter Trockenfutter, in der Hauptsache Hafer und Brot, bekommen hatten. Als dieses Grünfutter fortgelassen wurde, trat bei den gleichen Tieren zugleich mit der früheren Ernährungsweise auch das Kochsalzfieber wieder ein. Ebenso gelang es mit reiner Kartoffelfütterung — also einer fast eiweißfreien, salzreichen Nahrung —, das Fieber bei den meisten, nicht bei allen Tieren zu unterdrücken oder herabzusetzen. So konnte ich bei den gleichen Tieren durch Veränderung des Futters in vier- bis fünftägigen Perioden den Ausfall der Versuche beherrschen (siehe Tab. I). Durch solche Nahrungsunterschiede lassen sich vielleicht auch die Angaben erklären, die Schaps über die Immunität der Kinder gegen wiederholte Kochsalzinjektionen macht. Da genaue Fütterungsversuche am Kaninchen nur sehr schwer durchführbar sind, muß ich die Frage offen lassen, welche Rolle die Ernährung für das Zustandekommen des Kochsalzfiebers spielt. Es bestehen zwei Möglichkeiten, nämlich daß sie entweder etwas enthalten muß, damit Fieber auftreten kann — in meinen Versuchen würde dabei der Eiweißgehalt in Betracht kommen — oder daß sie irgendwelche Stoffe nicht enthalten darf, durch welche die Kochsalzwirkung gehemmt werden kann. Dafür kämen in erster Linie wohl andere Salze in Betracht. Diese letztere Annahme einer hemmenden Wirkung ist wohl die wahrscheinlichere. Aus den Arbeiten von Krehl und Matthes wissen wir, daß zwar völliger Hunger das Entstehen aseptischer Fieber verhindert, daß aber auch stickstofffreie Nahrung ausreicht, um den Tieren die Fähigkeit des aseptischen Fiebers zu erhalten. Auch die Versuche von Hirsch und Rolly über die Bedeutung des Glykogens für das Zustandekommen aseptischer Fieber lassen das folgern.

Der modifizierende Einfluß verschiedener Ernährungsweise ist also ebenso wie die Hemmung durch andere Salze für das Kochsalz allein gültig. Andererseits gehorcht das Kochsalzfieber den Regeln der anderen experimentellen Temperatursteigerungen durchaus. So gelingt es z. B. nicht, Hungertiere mit Kochsalz zum Fiebern zu bringen. (Tab. Id.) Nach den oben zitierten Arbeiten gilt das ganz allgemein für alle untersuchten aseptischen, aber nicht für die bakteriellen Fieber.

Auch die Unterdrückbarkeit durch Narcotica teilt das Kochsalzfieber mit anderen experimentellen Temperatursteigerungen. Es ist

dabei hervorzuheben, daß schon so geringe Dosen ausreichten, daß die Tiere in ihrem sonstigen Verhalten kaum merklich verändert waren. Ich verwandte 1,0 mg Morphin, die ich zugleich mit dem Kochsalz injizierte; die Temperatur blieb dabei völlig normal. Ebenso wie Morphin wirkten Chloralhydrat und Urethan, letzteres in nichtnarkotischer Dosis nicht sicher (siehe Tab. III a).

Tabelle III.

Einfluß des Morphins, Pilocarpins und Cholins auf das Kochsalzfieber.

Temperatursteigerung	a. 20 ccm NaCl + 0,001 Morphin. hydrochl.	b. 20 ccm NaCl + 0,001 Pilocarpin. sulf.	c. 20 ccm NaCl + 0,05 Cholin. hydrochl.
∓ 0	—	—	in 2 Versuchen
+ 0,1	—	in 1 Versuch	—
+ 0,2	in 4 Versuchen	„ 2 „	in 1 Versuch
+ 0,3	—	„ 1 „	„ 3 „
+ 0,4	in 1 Versuch	„ 2 „	—
+ 0,5	—	—	—
+ 0,6	—	—	—
+ 0,7	—	in 1 Versuch	—
Summa:	5 Versuche	7 Versuche	6 Versuche
Durchschnittliche Steigerung	+ 0,24°	+ 0,33°	+ 0,2°

Von allgemeiner Gültigkeit für das aseptische Fieber überhaupt ist auch eine von Friedemann und Davidsohn für das Kochsalz gefundene Tatsache: die stärkere Reaktion anaphylaktischer Tiere. In einer Zeit, wo der Begriff der spezifischen Überempfindlichkeit noch fehlte, untersuchten Krehl und Matthes das Verhalten „gebrauchter“ Tiere — d. h. in die heutige Ausdrucksweise übertragen „mit einem Antigen vorbehandelter“ Tiere — und fanden die Fieberreaktion auf pyretogene Stoffe verschiedenster Art gesteigert. Hierher gehören auch die Versuche, die Matthes an tuberkulösen Tieren machte; sie haben in der pädiatrischen Literatur ihr Analogon in der gesteigerten Reaktion tuberkulöser Kinder auf Kochsalz. Namentlich in der Veterinärmedizin ist es bekannt, daß eine diagnostisch verwertbare Reaktion bei tuberkulösen Tieren nicht nur durch Tuberkulin, sondern auch durch andere, ganz unspezifische Stoffe hervorgerufen werden kann. Daß im Stadium der Überempfindlichkeit die Funktion der Wärmeregulation geschädigt ist, dafür kann man wohl auch die klinischen Beobachtungen verwerten, daß bei Tuberkulösen

oder bei Rekonvaleszenten nach Infektionskrankheiten schon eine reichliche Mahlzeit oder Körperbewegung die Temperatur beeinflussen kann. Vorgänge, welche durch die Wärmeregulation gesunder Organismen anstandslos beherrscht werden.

Aus den bisherigen Versuchen ergibt sich, daß das Kochsalz mit den vielen anderen fiebermachenden Stoffen nicht bakteriellen Ursprungs durchaus in eine Reihe zu stellen ist. Es zeigte sich aber auf der anderen Seite auch, daß gerade dem Kochsalzfieber eine weitgehende Abhängigkeit von der Disposition des Individuums zukommt und zwar in weit höherem Maße, als es sonst beim experimentellen Fieber gefunden wurde. Gerade diesem Gesichtspunkte trägt neuerdings Nothmann in einer experimentellen Arbeit an Säuglingen Rechnung. Er zieht unter anderen individuellen Momenten — Alter, Ernährung, Gesundheitszustand usw. — besonders auch das Nervensystem in Betracht. Leider sind seine Versuche gerade in dieser Hinsicht für ein abschließendes Urteil zu wenig zahlreich; sicher scheint zu sein, daß die Tetanie die Reaktionsfähigkeit für das Kochsalz steigert. Umgekehrt machen auch Kochsalzinjektionen latente Tetanie manifest.

Ganz allgemein kann man wohl heute sagen, daß die Versuche, das Fieber durch quantitative oder qualitative Änderung des Stoffwechsels allein erklären zu wollen, gescheitert sind. Es scheint vielmehr alles auf die Störung der Wärmeregulation, das Nervensystem, hinzuweisen. Etwaige nervöse Wirkungen mußten daher bei einem Versuche, das Kochsalzfieber erklären zu wollen, in erster Linie in Betracht gezogen werden.

Nach dieser Richtung hin diente mir als Wegweiser folgende Erwägung: Wir wissen aus den Arbeiten von Külz, daß Kochsalzinjektionen beim Kaninchen Glykosurie erzeugen. Später hat Martin H. Fischer wahrscheinlich gemacht, daß die Kochsalzglykosurie auf einer Wirkung auf das Zentralnervensystem beruht. So fehlte, ebenso wie beim Zuckerstich, bei Durchschneidung der Splanchnici jede Wirkung. Wenn er seine Lösung direkt in die Arteria vertebralis und Carotis brachte, trat erhöhte Zuckerausscheidung ein. Auf die glykosurische Wirkung des Kochsalzes hat das Calcium den gleichen verhindernden Einfluß wie auf das Kochsalzfieber.

Es war nun zu erwägen, ob diese Doppelwirkung des Kochsalzes auf zwei verschiedene Funktionen — auf Wärmeregulation und auf Kohlehydratstoffwechsel — als rein nebeneinander auftretende

Wirkungen aufgefaßt werden müssen, oder ob sich ein innerer Zusammenhang zwischen Fieber und Glykosurie auch sonst finden läßt.

Zu dem Finkelsteinschen Krankheitsfalle der alimentären Intoxikation gehört neben dem Fieber die Glykosurie. Ferner haben wir oben gesehen, daß Glykogenfreiheit aseptisches Fieber verhindert. Hirsch und Rolly haben nachgewiesen, daß im Fieber das Glykogen abgebaut wird, d. h. also, daß die Kohlehydrate mobilisiert werden. Von fiebernden Diabetikern wissen wir zwar, daß in manchen Fällen die Zuckerausscheidung heruntergeht. Mohr hat jedoch an einem großen Versuchsmaterial bei genauer Kontrolle der Nahrung sichergestellt, daß im Fieber bei völlig gleicher oder sogar herabgesetzter Zufuhr von Kohlehydraten und Eiweiß die Toleranz stark abnimmt, ja, daß zuweilen irreparable Störungen auftreten. Beim Diabetes sind also die Angaben widersprechend. Es bestehen hier die beiden Möglichkeiten, daß entweder die einzelnen Diabetesfälle verschiedene Grundlagen haben oder aber, daß die Fiebersteigerung je nach ihrer Ätiologie verschieden auf den Kohlehydratstoffwechsel wirkt. Zu dieser letzteren Annahme passen die Beobachtungen über die alimentäre Glykosuria e saccharo, die aus dem Frankfurter Krankenhause unter Noorden stammen. Campagnolle fand in den meisten untersuchten Fällen, daß im Fieber schon bei verhältnismäßig geringer Zufuhr von Traubenzucker zum Teil sehr starke Glykosurie auftrat. Zu beachten ist, daß nach seinen Protokollen gerade das Scharlachfieber eine Ausnahme zu machen scheint. Dem Scharlach kommt aber eine gewisse Ausnahmestellung dadurch zu, daß er fast die einzige Infektionskrankheit ist, die mit starker Eosinophilie einhergeht. Wenn auch zurzeit die Bedeutung des eosinophilen Blutbildes noch nicht entfernt erkannt ist, so weist doch manches darauf hin, daß es dem Einflusse des vegetativen Nervensystems untersteht. So fassen Eppinger und Heß die Eosinophilie als Symptom der Vagotonie auf; dabei stützen sie sich auf die Versuche Faltas, nach denen das den Vagus erregende Pilocarpin Eosinophilie erzeugt, während er nach der Injektion von Adrenalin die eosinophilen Zellen aus der Blutbahn verschwinden sah.

Aus diesen Tatsachen läßt sich demnach ein Symptomenkomplex: Fieber, Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels und Eosinopenie, zusammenfassen, der sich, wie es scheint, bei einer ziemlich großen Zahl von Infektionskrankheiten findet. Gelingt es nun, diese drei Wirkungen auch experimentell zu erzielen?

Wir nehmen vom Adrenalin an, daß es eines der physiologischen Mittel ist, mit denen der Organismus seinen Kohlehydratstoffwechsel reguliert. Seine Injektion bewirkt Glykogenabbau und Glykosurie.

Daß es Eosinopenie macht, hat Falta gezeigt. Biedl teilt in seinem Buch über die „Innere Sekretion“ mit, daß Adrenalininjektion Fieber mache.[1]) Diese Tatsache schien wichtig genug zu sein, um sie einer Prüfung zu unterziehen. Ich verwandte bei meinen Versuchen das links drehende Suprareninum hydrochloricum (Höchst). Es wurde in die Ohrvene injiziert und zwar in 10 ccm Kochsalzlösung, einer Menge, die an sich höchstens geringe Temperatursteigerung hervorruft. Dabei zeigte sich, daß dem Adrenalin eine besonders starke Wirkung auf die Wärmregulation zukommt. Eine Menge von 0,025 mg machte bei einigen Tieren, 0,05 mg machten bei allen Tieren hohes Fieber. Bei der Injektion von 0,1 mg fand ich schon die schwerste Wirkung auf die Wärmeregulation, nämlich Heruntergehen der Temperatur um mehrere Grade (Tab. IVa und b).

Die Kurve des Adrenalinfiebers entsprach ganz der des Kochsalzfiebers. Der Parallelismus beider Temperatursteigerungen äußert sich auch darin, daß das Hungertier ebenso wie gegen Kochsalz, auch gegen Adrenalin in seiner Empfindlichkeit herabgesetzt ist. Mit der Dosis von 0,1 mg, die am gefütterten Tiere schon Collapstemperatur hervorruft, konnte ich nach 4—5 Hungertagen am gleichen Tier nicht einmal mehr Fieber erzeugen. Es scheint auch, als wenn die Kartoffelfütterung die Adrenalinempfindlichkeit ebenso herabsetzt, wie die Disposition zum Kochsalzfieber.

Dazu kommt, daß nach den Arbeiten aus dem Wiener Pharmakologischen Institut das Calcium auch die Adrenalinwirkung hemmt. Vom Calcium sahen wir ja oben, daß es die Kochsalzwirkung auf Fieber und Glykosurie aufzuheben imstande ist.

Versuche mit l-Suprareninum hydrochloricum (Höchst).

Tabelle IVa.

Temperatursteigerung	10 ccm NaCl + 0,025 mg Suprarenin	10 ccm NaCl + 0,05 mg Suprarenin
+ 0,7	in 3 Versuchen	—
+ 0,8	„ 1 „	—
+ 1,0	—	in 1 Versuch
+ 1,2	—	„ 1 „
+ 1,3	„ 1 „	„ 2 „
+ 1,5	—	„ 1 „
Summa:	5 Versuche	5 Versuche
Durchschnittliche Temperatursteiger.	+ 0,85°	+ 1,25°

1) In der Literatur habe ich nähere Angaben darüber nicht finden können.

Tabelle IV b.

Injektion von 10 ccm NaCl-Lösung + 0,1 mg Suprarenin. hydrochl.

Tier Nr.	Winterfutter			Hunger (4 Tage)		
	Anfangs-Temperatur	Tiefste Temperatur	Abstand	Anfangs-Temperatur	Höchste Temperatur	Abstand
98	39,2	38,6	— 0,6	38,4[1]	38,8	+ 0,4
99	39,1	38,0	— 1,1	38,6	38,8	+ 0,2
102	38,8	37,6	— 1,2	38,6	38,5	— 0,1
105	39,1	37,6	— 1,5	38,2	38,4	+ 0,2
108	39,0	37,5	— 1,5	38,4	38,6	+ 0,2
102	39,1	36,8	— 1,3			
105	38,9	37,7	— 1,2			
109	39,3	38,1	— 1,2			
Durchschnitt aus 8 Versuchen:			— 1,2	Durchschnitt a. 5 Versuchen		+ 0,2

Bei dieser weitgehenden Analogie der Wirkungsweise beider Stoffe ist es wohl erlaubt, auch einen gleichen Angriffspunkt für Kochsalz und Adrenalin anzunehmen. Nach der heute herrschenden Ansicht sind alle Wirkungen des Adrenalins als Erscheinungen einer Sympathicusreizung aufzufassen; mit der Sicherstellung eines Adrenalinfiebers ist demnach im Sinne dieser Auffassung der Beweis erbracht, daß es Temperatursteigerungen durch rein nervöse Einflüsse, in diesem Falle durch Sympathicusreizung, gibt. Hierher gehört auch das Fieber durch Cocain, also ebenfalls durch einen Sympathicusreiz. Daß dem sympathischen Nervensystem eine große Rolle bei der Wärmeregulation zukommt, ist nach älteren Arbeiten und nach Durchschneidungsversuchen, die Graf Schönborn zurzeit im Laboratorium der Heidelberger Medizinischen Klinik anstellt, wahrscheinlich. Bei der Verknüpfung der Fieberwirkung des Adrenalins mit der glykosurischen Wirkung leuchtet besonders ein, daß der gleiche Stoff Stoffwechsel und Wärmeregulation auf dem Umwege des Nervenreizes beeinflußt. Aus dem oben durchgeführten Vergleiche des Kochsalzes mit dem Adrenalin ergibt sich die Möglichkeit, auch die Kochsalzwirkung als Sympathicusreiz aufzufassen. Es sei dabei offen gelassen, ob es direkt am Nervensystem angreift, ob es vielleicht Adrenalin mobilisiert und dadurch indirekt auf den Sympathicus wirkt, oder ob es für Adrenalin sensibilisiert, wie Cocain; für den Effekt wäre das wohl gleich.

Jetzt können wir also die Disposition zum Kochsalzfieber defi-

---

1) Anmerkung: Im Hunger ist die Normaltemperatur der Kaninchen um 0,5—1,0° tiefer als bei Futter.

nieren als eine erhöhte Erregbarkeit oder einen gesteigerten Tonus des Sympathicus. Wir müssen dabei die Langleysche Auffassung von der doppelten Innervation der vegetativen Funktionen zugrunde legen. Danach sollen die beiden großen Gruppen des vegetativen Nervensystems — der Sympathicus einerseits, die craniosacralen Nerven anderseits — überall antagonistisch wirken und dadurch, daß sie einen Tonus haben und sich gegenseitig im Gleichgewichte halten, die normale Funktion gewährleisten. Das Kochsalzfieber wäre demnach die Folge einer Störung dieses Gleichgewichts zugunsten des Sympathicus.

Zur Erläuterung dieser Annahme mögen noch folgende beiden Versuche dienen: Wir haben in den sogenannten autonomen Giften zwei Gruppen antagonistisch wirkender Stoffe, die auf die beiden oben genannten Teile des vegetativen Nervensystems elektiv erregend oder lähmend wirken. Wenn sich Sympathicus und craniosacrale Nerven im Gleichgewicht halten, so kann ein Sympathicusreiz abgeschwächt werden, indem man entweder direkt die Erregbarkeit des Sympathicus herabsetzt, oder indem man den Tonus der Antagonisten steigert. Das letztere vermögen wir durch Anwendung des Pilocarpin. Für die Lähmung des Sympathicus gibt es kein besonders gut wirkendes Mittel, doch scheinen dem Cholin weitgehende antagonistische Wirkungen gegenüber dem Adrenalin, das ja als Sympathicusreizmittel dient, zuzukommen.

Wenn es sich also beim Kochsalz um einen Sympathicusreiz handelte, so war zu erwarten, daß sowohl Pilocarpin wie auch Cholin das Kochsalzfieber unterdrücken müßten. In der Tat gelang es mit einer Dosis von 0,05 g Cholinum hydrochloricum (Höchst) ebenso, wie mit 1,0 mg Pilocarpin die Fiebersteigerung durch 20 ccm Kochsalzlösung vollständig zu verhindern.

Wenn nach diesen Versuchen das Kochsalzfieber durch eine Reizung auf den Sympathicus erklärt werden kann, so besteht damit die Möglichkeit, die „Disposition zum Kochsalzfieber“ zu definieren als eine erhöhte Erregbarkeit des Sympathicus. Das Kochsalzfieber wäre demnach Symptom einer gewissen Neuropathie, die sich als „Störung des Gleichgewichts im autonomen Nervensystem zugunsten des Sympathicus“ im Sinne der heute verbreiteten Auffassung umschreiben ließe. Gerade bei den Säuglingen scheinen Neuropathien eine besonders große Bedeutung für das Zustandekommen somatischer Krankheitserscheinungen zu haben. Vielleicht ließe sich das Kochsalzfieber der Kinder ähnlich diagnostisch verwerten, wie etwa die gesteigerte elektrische Erregbarkeit.

Für die allgemeine Fieberpathologie scheint mir besonders bedeutungsvoll zu sein, daß in dem Falle des Fiebers durch Kochsalz und Adrenalin eine Temperatursteigerung durch Reizung eines bestimmten Nervengebietes angenommen werden darf.

Literatur.

Kraus in Noordens Handbuch.
Krehl, Pathol. Physiologie.
Matthes, Deutsche Klinik. Bd. XII. Ergänzungshdb. I.
Lüdke, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909. Bd. IV.
Krehl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35.
Krehl und Matthes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38 u. Bd. 40.
Krehl und Matthes, Arch. f. klin. Medizin. Bd. 54.
Hirsch und Rolly, Arch. f. klin. Mediz. Bd. 75.
Rolly, Arch. f. klin. Mediz. Bd. 78.
Mohr, Zeitschr. für klin. Mediz. Bd. 42.
v. Campagnolle, Arch. f. klin. Mediz. Bd. 60.
Strauß, Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 39.
Lüdke und Sturm, Arch. f. klin. Mediz. Bd. 100.
Külz, zitiert nach Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie.
Martin H. Fischer, Pflügers Archiv. Bd. 106 u. 109.
Biedl, Innere Sekretion.
Langley, Erg. d. Physiologie. 1903.
Eppinger und Heß, Vagotonie.
H. N. Meyer, Klinisch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 44.
Rosenstern, Calcium und Spasmophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 72.
Stäubli, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910. Bd. 6.
Über Kochsalzfieber:
Bingel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 64.
(Siehe dort auch Literatur, außerdem:)
Schloß, Biochem. Zeitschr. Bd. 17 und Bd. 22.
Rosenthal, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 70.
Nothmann, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. I.
Heim und John, Arch. f. Kinderheilk. Bd. 54.
Heim und John, Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9.
Wideroe, Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 1275.
Davidsohn und Friedemann, Arch. f. Hygiene. 1909. Bd. 71.

XVI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

210. Über die Summation der Muscarin- und Vagusreizung am Säugetierherzen.

Von

Dr. **Eduard Schott**, Assistent an der medizinischen Klinik.

(Mit 19 Curven.)

Vorliegende Untersuchungen schließen sich an Hondas Arbeit „Über das Wesen der herzhemmenden Muscarinwirkung“ an[1]). Honda hat am Froschherzen gezeigt, daß bei geeigneter Versuchsanordnung eine Summation der hemmenden Muscarin- und Vaguswirkung eintritt. Er hat ferner gefunden, daß das Muscarin außer seiner Eigenschaft, die Endglieder der Hemmungsvorrichtungen im Herzen zu erregen, auch noch die Fähigkeit besitzt, — ähnlich wie das Nikotin — das zwischen den Vagusfasern und den eigentlichen hemmenden Elementen eingeschaltete Zwischenstück zu lähmen.

Meine Aufgabe war es nun, zu untersuchen, ob sich die gleiche Summation auch beim Säugetier nachweisen läßt.

Die Versuche wurden an Kaninchen und an Katzen vorgenommen. Nach Narkotisierung des Tieres mit Urethan bis zum vollständigen Verschwinden aller Reflexe legte ich die Halsorgane durch Mediananschnitt frei, band eine Kanüle für künstliche Respiration, deren Anwendung sich manchmal als notwendig erwies, in die Trachea ein und führte eine mit einem Stöpsel verschlossene, mit physiol. Kochsalzlösung gefüllte und auf eine für die Muscarininjektion bereitgehaltene Pravazspritze passende Kanüle in die Vena jugularis dextra ein. Die rechte Carotis wurde mit dem Quecksilbermanometer am Kymographion verbunden.

---

1) Archiv für Experimentelle Path. und Pharm. Bd. 64, S. 72. 1910.

Zur Füllung der Röhren benutzte ich zunächst konzentrierte Magnesiumsulfatlösung. Da jedoch bei den starken Druckerniedrigungen, die durch die Vagusreizungen und das Muscarin herbeigeführt werden, immer ein Teil der Flüssigkeit aus den Röhren in das Herz gelangt und da die Magnesiumsulfatlösung die Herztätigkeit stark beeinflußt, ja sogar momentanen Herzstillstand herbeiführen kann, benützte ich späterhin Extrakt aus Blutegelköpfen, der auch intravenös einverleibt wurde. Man benötigt jedoch zu jedem Versuch Extrakt von 6—8 Blutegeln und ist bei längerer Versuchsdauer nicht absolut vor Gerinnungen geschützt. Sehr gut bewährte sich ein Gemenge von dünner, 6—8 proz., Magnesiumsulfatlösung, der der Extrakt von 1—2 Blutegeln zugesetzt ist. Man hat dann auch bei einer Versuchsdauer von 2—3 Stunden keine Gerinnung zu befürchten, und die schädigende Wirkung des Magnesiumsulfat ist in dieser Konzentration minimal.

Beide Nn. Vagi wurden unter möglichster Schonung und Vermeidung von Zerrung von ihrer Umgebung isoliert, in ihrem oberen Halsteile durch einen Faden fixiert und oberhalb der Ligatur durchtrennt. Den linken Vagus legte ich über ein Paar Drahtelektroden und fixierte ihn in seiner Lage dadurch, daß ich den an ihm hängenden Faden durch eine Klemme mit der Haut des Tieres verband. Um ihn vor dem Austrocknen zu schützen, bedeckte ich ihn mit einem Stückchen Gewebe, das jedoch vor jeder Reizung entfernt werden muß, da sonst in dieser Brücke Nebenschluß entsteht, der die Reizung abschwächt oder sogar unwirksam macht.

Zur Vagusreizung benutzte ich einen gewöhnlichen Schlitteninduktionsapparat, nachdem der Versuch, in der Art wie Honda nur die durch Öffnung des primären Stromes entstehenden Induktionsschläge in Anwendung zu bringen, daran gescheitert war, daß der zur Verfügung stehende Apparat maximal drei Öffnungsschläge pro Sekunde leistete, und diese geringe Zahl der Schläge in der Sekunde wohl beim Frosch, aber weder beim Kaninchen noch bei der Katze zur Erzielung einer hinreichenden Vaguswirkung genügt.

Zu Beginn des Versuchs wurde ein Rollenabstand bestimmt, bei dem eine deutliche, nicht zu geringe, aber bei weiten nicht maximale Vaguswirkung zustande kam, und dieser Rollenabstand blieb dann während des ganzen Versuchs unverändert.

Ich benutzte zu den Versuchen teils synthetisches, teils direkt aus Fliegenpilzen dargestelltes Muscarin. Beide Präparate erwiesen sich in der Art ihrer Wirksamkeit als durchaus übereinstimmend.

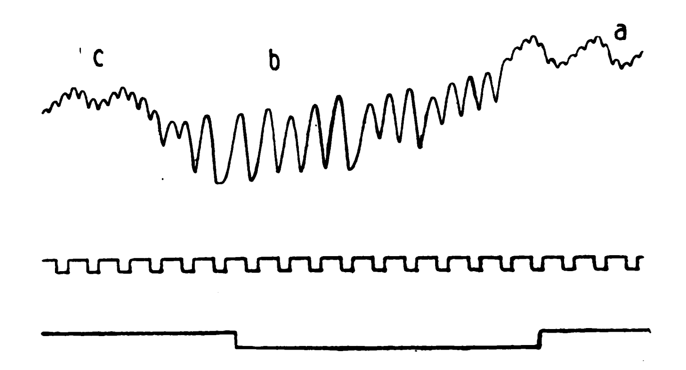
Das synthetische Muscarin kam in 0,2 proz. Lösung zur Anwendung; wir benötigten zu den Versuchen 0,2—2 mg. Die Dosierung des Fliegenpilzmuscarins wurde wegen der Beimengung von Cholin nicht exakt bestimmt.

Die nachstehenden Kurvenabschnitte und Versuche veranschaulichen die Resultate.

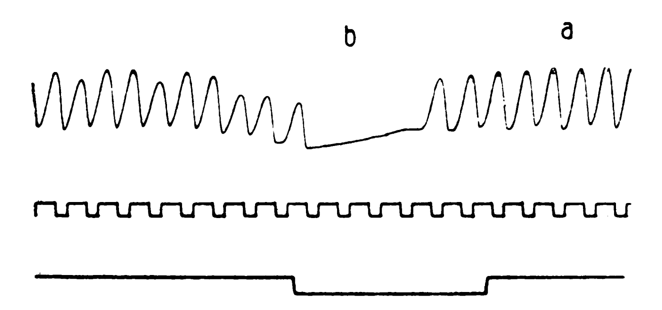
A. Versuche mit synthetischem Muscarin.

Kurve I.

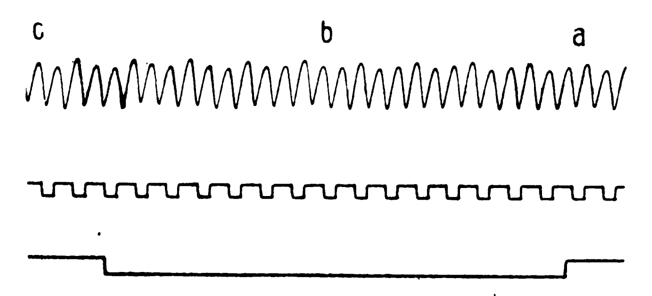
Versuch 21. Kaninchen. R. A. am Schlittenapparat 165 mm.



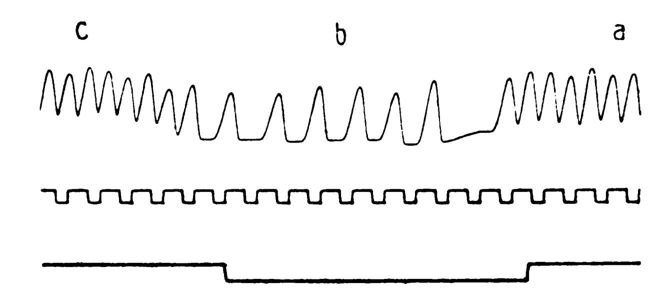
Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
b) Während der Vagusreizung.
c) Nach der Vagusreizung.



Kurvenabschnitt II. 5 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.



Kurvenabschnitt III. 9 Minuten nach Kurvenabschnitt II.
a) Muscarinwirkung.
b) Vagusreizung vollkommen wirkungslos.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.



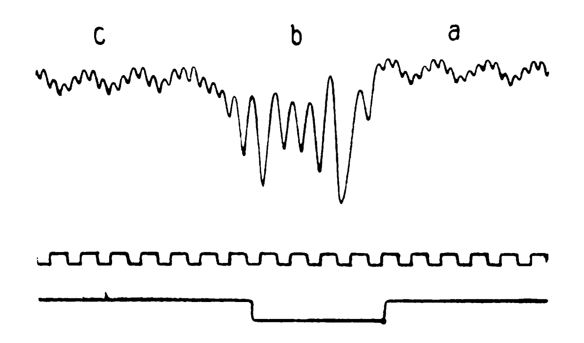
Kurvenabschnitt IV. 15 Minuten nach Kurvenabschnitt III.
a) Allmähliches Verschwinden der Muscarinwirkung.
b) Vagus wieder erregbar.

Die anfänglich mittelstarke Wirkung der Vagusreizung addiert sich zu der Wirkung des Muscarins und führt Herzstillstand herbei. Nachdem das Tier 9 Minuten lang unter der Einwirkung des Muscarins gestanden hat, das ihm in kleinen Dosen in Intervallen von etwa 1 Minute beigebracht war — im ganzen 1,2 mg — wird die Vagusreizung unwirksam. 15 Minuten später ist der Vagus wieder erregbar geworden.

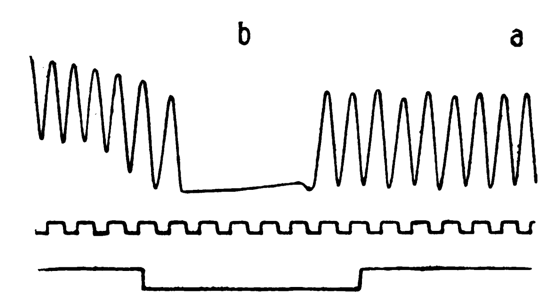
Die gleichen Resultate ergaben die folgenden Versuche:

Kurve II.

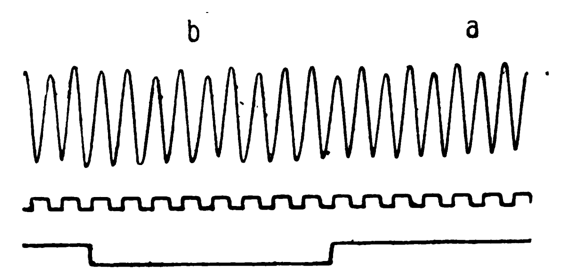
Versuch 11. Kaninchen. R. A. am Schlittenapparat 156 mm.



Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung beider Vagi.
b) Während der Vagusreizung.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.



Kurvenabschnitt II. 8 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
Das Tier hat etwa 0,6 mg synth. Muscarin erhalten.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
c) Nach der Vagusreizung.



Kurvenabschnitt III. 12 Minuten nach Kurvenabschnitt II.
a) Muscarinwirkung.
b) Vagusreizung bleibt wirkungslos.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Versuch 25, Kaninchen, 118 mm R. A.

Zeit Uhr	Min.	Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
5	45	220	71	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
		60	17—31	Während Vagusreizung (7 Sek. lang).
—	50	154	20—25	Muscarinwirkung.
—	51	—	—	Herzstillstand durch Vagusreizung, (15 Sek. lang), bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	55	138	18—22	Nach weiteren Muscarininjektionen.
—	56	138	18—22	Vagusreizung (6,5 Sek. lang) unwirksam.
6	13	172	55	Inzwischen kein Muscarin mehr gegeben
—	14	60	27—48	Vagus wieder erregbar (Reizung 6,5 Sek. lang).

Versuch 10, Kaninchen, 144 mm R. A.

Zeit Uhr	Min.	Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
12	30	294	87	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	31	60	53	Wirkung der Vagusreizung (3 Sek. lang).
—	33	126	67	Muscarinwirkung ohne Vagusreizung.
—	34	126	67	Vagusreizung (9 Sek. lang) ist unwirksam.

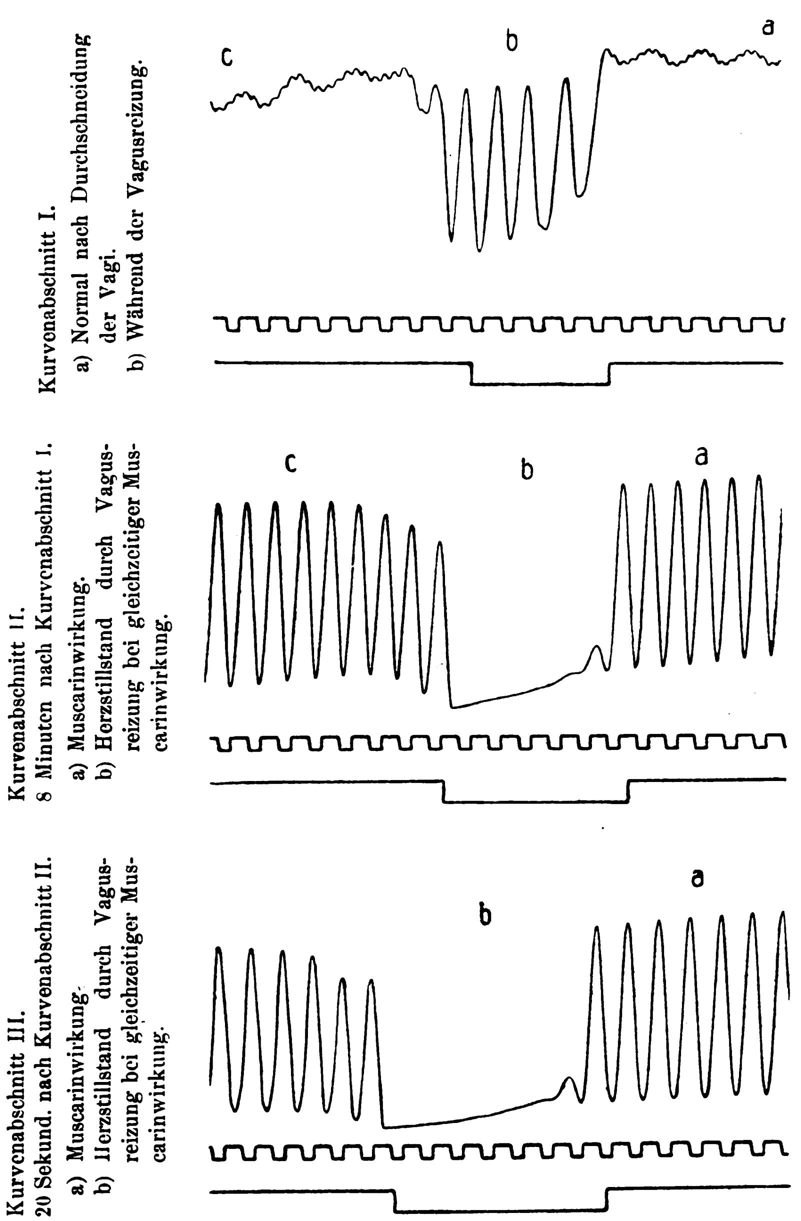
Versuch 14, Kaninchen, 201 mm R. A.

Zeit Uhr	Min.	Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
12	30	232	68	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	31	52	21—60	Vagusreizung (5 Sek. lang).
1	2	48	22—38	Muscarinwirkung
—	3	—	—	Herzstillstand, (8 Sek. lang) durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	15	66	22—68	Das Tier hat fortgesetzt Muscarin erhalten.
—	16	—	—	Herzstillstand, (9 Sek. lang), durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	30	60	20—64	Muscarininjektionen wurden inzwischen fortgesetzt.
—	31	—	—	Herzstillstand, (7 Sek. lang) durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

B. Versuche mit Fliegenpilzmuscarin.

Kurve III.

Versuch 19, Kaninchen, R. A. 201 mm.



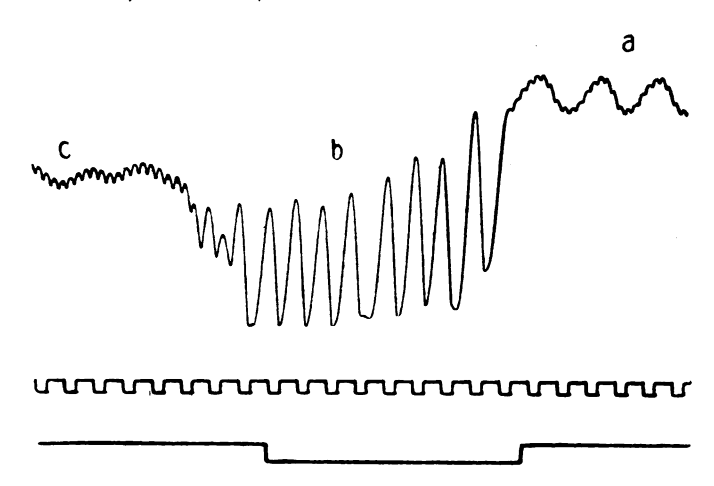
Kurvenabschnitt I.
a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
b) Während der Vagusreizung.

Kurvenabschnitt II.
8 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

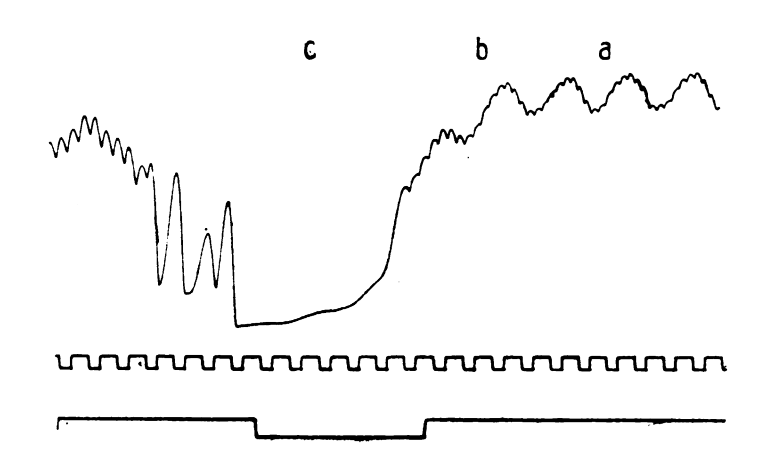
Kurvenabschnitt III.
20 Sekund. nach Kurvenabschnitt II.
a) Muscarinwirkung.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

Kurve IV.

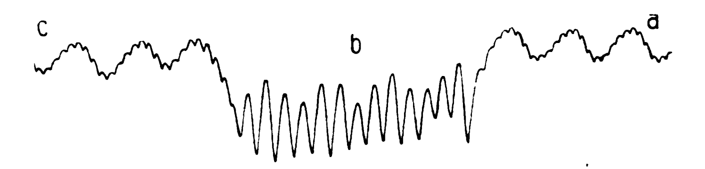
Versuch 29, Kaninchen, R. A. 205 mm.



Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
b) Während der Vagusreizung.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.



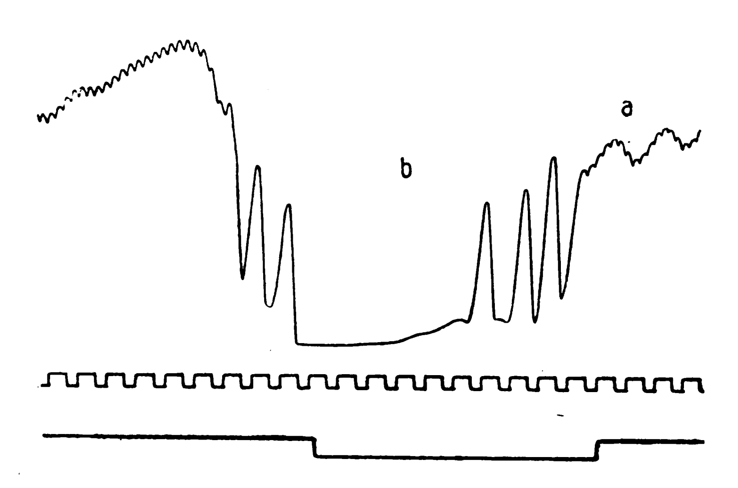
Kurvenabschnitt II. 4 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
a) Während der Injektion von Muscarin.
b) Muscarinwirkung.
c) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.



Kurvenabschnitt III.

46 Minuten nach Kurvenabschnitt II.

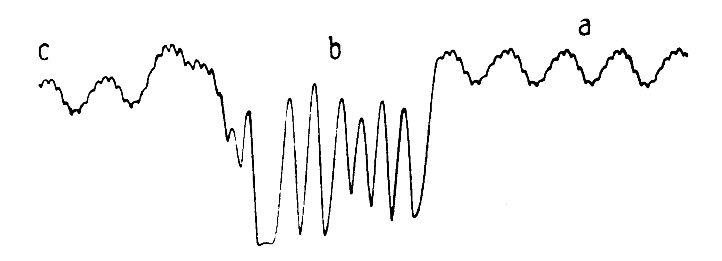
a) Verschwinden der Muscarinwirkung.
b) Vagusreizung wieder wirksam.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.



Kurvenabschnitt IV.

31 Minuten nach Kurvenabschnitt III.

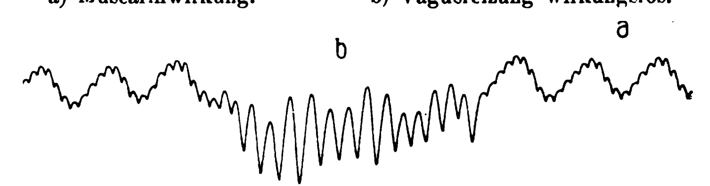
a) Wirkung einer erneuten Muscarininjektion.
b) Herzstillstand durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.



Kurvenabschnitt V. 3 Minuten nach Kurvenabschnitt IV.
a) Allmähliches Verschwinden der Muscarinwirkung.
b) Während der Vagusreizung.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

c b a

Kurvenabschnitt VI. 17 Minuten nach Kurvenabschnitt V.
Das Tier hat 12 Minuten lang fortgesetzt kleinere Dosen von Muscarin erhalten.
a) Muscarinwirkung. b) Vagusreizung wirkungslos.



Kurvenabschnitt VII. 21 Minuten nach Kurvenabschnitt VI.
a) Abklingen der Muscarinwirkung. b) Vagus wieder erregbar.

Versuch 30.

Kaninchen, 180 mm R. A.

Zeit Uhr	Min.	Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
5	30	294	71	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	31	100	45	Vagusreizung (8 Sek. lang).
—	35	210	62	Muscarinwirkung.
—	36	—	—	Herzstillstand (10 Sek. lang) durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	44	290	71	Verschwinden der Muscarinwirkung.
—	45	108	49	Wirkung der Vagusreizung (8 Sek. lang), wie zu Beginn des Versuchs.
—	54	239	44	Wirkung einer erneuten Muscarininjektion.
—	55	—	—	Herzstillstand (9 Sek. lang), durch Vagusreizung bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
6	29	80	21	Wirkung fortgesetzter Muscarininjektionen.
—	30	80	21	Vagusreizung (9 Sek. lang), bleibt wirkungslos.
—	55	130	36	Abklingen der Muscarinwirkung.
—	56	75	22	Vagusreizung (8 Sek. lang), wieder wirksam.

Versuch 13.

Kaninchen, 122 mm R. A.

Zeit Uhr	Min.	Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
2	10	280	91	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	11	75	59	Vagusreizung (5 Sek. lang).
—	14	84	25—65	Muscarinwirkung.
—	15	—	—	Herzstillstand durch Vagusreizung (14 Sek. lang), bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.
—	19	60	18—62	Wirkung fortgesetzter Muscarininjektionen.
—	20	—	—	Herzstillstand durch Vagusreizung (10 Sek. lang) bei gleichzeitiger Muscarinwirkung.

Versuch 19.

Katze, 130 mm R. A.

Zeit Uhr	Min.	Pulse in 1 Minute	Blutdruck in mm	
12	50	220	132	Normal nach Durchschneidung der Vagi.
—	56	104	85	Vagusreizung (7 Sek. lang).
—	58	78	34—72	Muscarinwirkung.
—	59	78	34—72	Vagusreizung (6 Sek. lang), wirkungslos.

Die Beziehungen zwischen Muscarinwirkung und Vaguswirkung, wie sie die Kurve III und die Versuche 25 und 30 in allen ihren Phasen darstellen, sind zusammengefaßt folgende:

Untermaximale Muscarin- und Vaguswirkung summieren sich bis zur maximalen Erregung der nervösen herzhemmenden Vorrichtungen, so daß es zum Herzstillstand kommt. Nach dem Abklingen der Muscarinwirkung hat die Vaguswirkung wieder den gleichen submaximalen Effekt wie unter normalen Verhältnissen. Eine neue submaximale Muscarinwirkung addiert sich wieder zu der Vaguswirkung, und durch diese Summation kommt es zum Herzstillstand. Läßt man nun das Tier 5—8 Minuten lang ständig unter Muscarinwirkung, so tritt die lähmende Eigenschaft des Muscarins in den Vordergrund. Diese Lähmung ist nur eine vorübergehende, denn 8—10 Minuten nach der letzten Muscaringabe reagiert das Herz wieder auf die Vagusreizung.

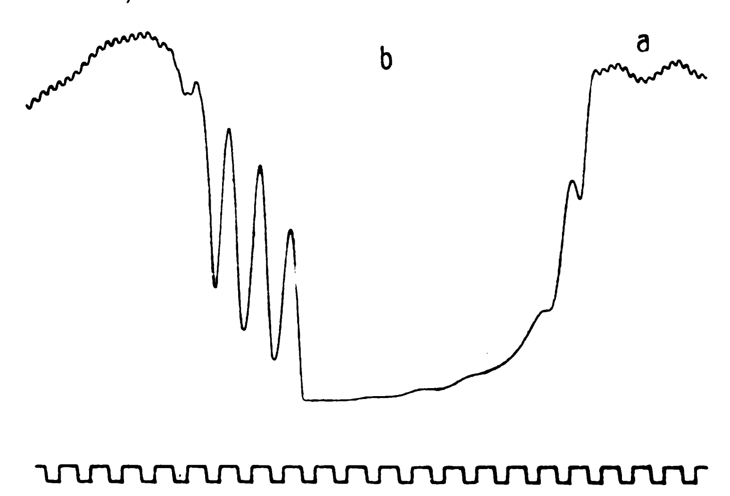
Es gelingt nicht in jedem Versuch, alle diese Phasen zu beobachten. In den Versuchen 13, 14 und 19 z. B. sah ich nur die Summation.

Bei anderen Tieren wieder stand die lähmende Wirkung im Vordergrund. Besonders leicht scheint die Lähmung bei Katzen einzutreten (s. Versuch 19.) Auch bei der zweiten Katze, mit der ich experimentierte, konnte ich nur die lähmende Wirkung des Muscarins beobachten.

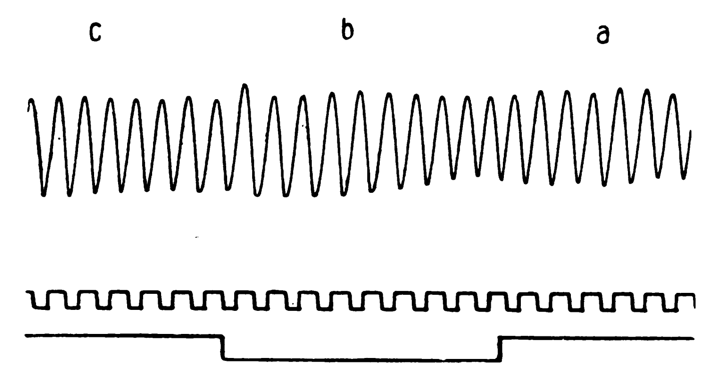
Um dem Einwand zu begegnen, daß die Lähmung des Vagus nur eine scheinbare und etwa durch Ermüdung infolge der wiederholten Reizungen bedingte sei, reizte ich in einem Versuch (s. Kurve V) den Vagus bei einer Stromstärke, die Herzstillstand herbeiführte, und injizierte dann während 8 Minuten fortgesetzt kleine Mengen von Muscarin, im ganzen 1,5 mg. Danach war die erneute Reizung des Vagus, der sich in den inzwischen verflossenen 11 Minuten erholt hatte, wirkungslos.

Kurve V.

Kaninchen, 100 mm R. A.



Kurvenabschnitt I. a) Normal nach Durchschneidung der Vagi.
b) Herzstillstand durch starke Vagusreizung.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.



Kurvenabschnitt II. 11 Minuten nach Kurvenabschnitt I.
Dem Tier wurde während 10 Minuten fortgesetzt synthetisches Muscarin injiziert.
a) Muscarinwirkung.
b) Die Vagusreizung bleibt wirkungslos.
c) Unmittelbar nach der Vagusreizung.

Um einer Ermüdung des Vagus vorzubeugen, ließ ich in allen Versuchen, soweit das angängig war, zwischen den einzelnen Reizungen 2—3 Minuten und mehr verstreichen, obschon ich häufig Gelegenheit hatte, mich davon zu überzeugen, daß auch mehrere kurz aufeinander folgende, 6—10 Sekunden dauernde, Vagusreizungen noch nicht zur Ermüdung führen.

Die Unterschiede in bezug auf den Eintritt der Lähmung bei den einzelnen Tieren lassen sich nicht ohne weiteres erklären. In der Regel tritt die Lähmung erst mehrere Minuten nach der Injektion ein. In andern Versuchen jedoch war der Vagus 1—2 Minuten nach einer einmaligen Injektion, die nur zu geringer Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung geführt hatte, schon gelähmt. Erwähnt sei ferner, daß bei ein und demselben Tier, auch nachdem es sich vollkommen von den ersten Muscaringaben erholt nnd der Speichelfluß aufgehört hatte, erneute Muscarininjektionen immer die gleiche Wirkung hatten, wie die erste Injektion; wenn in der ersten Zeit des Versuchs die Lähmung eingetreten war, gelang es nach Erholung auch nicht, durch die vorsichtigste Dosierung die Summation nachzuweisen.

Die Erklärung für die Resultate der vorliegenden Untersuchung ist die gleiche, die Honda seinen Versuchen am Froschherzen gegeben hat.

Die Tatsache, daß eine mittelstarke Vagusreizung bei einem zu gleicher Zeit unter Muscarinwirkung stehenden Tiere maximal wird und Herzstillstand herbeiführt, kommt dadurch zustande, daß das Muscarin in derselben Weise wie die Vagusreizung erregend auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen wirkt. Die beiden Erregungen, von denen jede einzelne nicht zur Herbeiführung des Herzstillstandes genügt, summieren sich in ihrer Wirkung. Das Muscarin hat jedoch neben dieser ersten Wirkung noch weiter die Eigentümlichkeit, ähnlich wie das Nikotin, das zwischen den eigentlichen Vagusfasern und den nervösen Endorganen der Hemmungsvorrichtungen eingeschaltete Zwischenglied zu lähmen. Reizt man den Vagus in diesem Stadium der Vergiftung, so gelangt die Erregung nicht mehr bis zu den Endorganen, und die Vagusreizung bleibt ohne Erfolg.

XVII.

Aus der medizinischen Klinik zu Basel.

Über die Adhäsionskraft der Pleurablätter und den intrapleuralen Druck.

Von

Dr. **K. Stoevesandt,** Assistenzarzt der Klinik.

Die Frage nach der Mechanik der Atmung und speziell nach dem Druck im Pleuraraum gilt seit Donders als gelöst und als eines der klarsten Kapitel der Physiologie. Nun hat Brauer auf der Tagung der Physiologen im Jahre 1905 von neuem eine Erörterung dieses scheinbar erledigten Problems begonnen, indem er eine bisher wohl schon von einigen Autoren erwähnte, aber nicht weiter beachtete Kraft in die Berechnung des Druckes zwischen den Pleurablättern eingeführt wissen wollte. Diese setzt sich laut einer späteren Veröffentlichung [1]) zusammen aus der Attraktion der Pleurablätter aneinander, der Kohäsion der zwischen ihnen enthaltenen, in kapillarer Schicht ausgebreiteten Flüssigkeit und dem Anhaften dieser Flüssigkeit an den beiden Pleuraoberflächen. Er nennt dieses System von Kräften Adhäsion oder Klebekraft und mißt ihr einen nicht zu vernachlässigenden Wert bei der Statik von Thorax und Lungen bei. In der seinem Vortrag folgenden Diskussion wurden ihm Bedenken entgegengehalten; Brauer hat dann in der erwähnten Arbeit und in einer Arbeit von Roth [2]) die ausführliche experimentelle Begründung seiner Annahme der Klebekraft gegeben; aber seitdem ist meines Wissens von anderer Seite nichts Neues zu dieser Frage beigetragen.

Der Druck im Pleuraraum ist nach der üblichen Vorstellung negativ, und zwar gleich Atmosphärendruck minus Elastizität von Lunge und Brustwand. Man hat bisher gemeint, daß in dieser Gleichung alle wesentlichen Größen, die in Betracht kommen, erwähnt sind, und doch ist es nach Brauer von vornherein wahrscheinlich,

---

1) Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie, 7. Supplement, S. 762.
2) Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. IV, S. 437.

daß zwei so eng aneinanderliegende glatte Flächen, wie es die Pleurablätter sind, eine Adhäsion aneinander zeigen müssen, die als zusammenhaltende Kraft die Kraft der Lungenelastizität ganz oder teilweise aufheben würde. Es brauchte dann zwischen den Pleurablättern nicht notwendig ein negativer Druck zu bestehen. Das Wesen der Adhäsion ist dahin zu kennzeichnen, daß, um gleich bei dem speziellen Fall zu bleiben, die Pleuren wohl frei gegeneinander verschieblich sind, daß aber ihre Trennung voneinander durch Zugwirkung von einer oder von beiden Seiten nur unter Aufwand einer gewissen Kraft möglich ist. Ob die Lungenelastizität dazu ausreicht, ist eine Frage für sich. Ganz ohne Mühe dagegen geht nach Brauer die Lösung der aneinander adhärenten Pleurablätter durch „Abrollen" vor sich: wenn an einer beliebig kleinen Stelle die Pleura parietalis eröffnet ist, so zieht hier die Lungenelastizität die Oberfläche ein wenig ein. Am Rande dieser kleinen Einbuchtung suchen nun nicht nur die senkrecht auf die Oberfläche wirkenden Retraktionskräfte die Adhäsion zu überwinden, sondern es treten auch die schräg wirkenden vom Zentrum der Einsenkung aus hinzu, so daß durch diese Summierung die weitere Ablösung rasch vonstatten geht.



Auf Grund dieser Vorstellung ist Brauers Kritik an der gewöhnlichen Methode, den negativen Druck zwischen den beiden Pleuren nachzuweisen, einleuchtend: zuerst wird die Adhäsion in einem kleinen Bezirk durch Abrollen der Flächen voneinander aufgehoben, und nach Ausschaltung dieser Kraft wird nun nicht mehr der Druck in dem nun gar nicht vorhandenen „Pleuraraum" gemessen, sondern in einem, wenn auch noch so kleinen, Hydro- oder Pneumothorax. Die Messungen des intrathorakalen Druckes von Ösophagus oder Mediastinum aus, so wichtig sie für die Mechanik der Zirkulation sind, beschäftigen sich natürlich noch weniger mit den speziellen Druckverhältnissen zwischen den Pleuren.

Daß hier neben der Elastizität noch ein anderer Faktor eine Rolle spielen muß, geht für Brauer auch daraus hervor, daß der an verschiedenen Stellen nach der üblichen Methode gemessene negative Druck (Einführung einer mit einem Manometer verbundenen Nadel) bei dem gleichen Tier sehr verschieden ist. So hat Roth bei Hunden an gewissen Stellen des Thorax einen dreimal so großen Wert gefunden als an anderen. Wenn die Pleurablätter nicht aneinander hafteten, dann müßte sich der Druck zwischen ihnen ganz gleichmäßig ausbreiten.

Das von Brauer zum direkten Beweis der Klebekraft ausgeführte Experiment macht eine ziemlich komplizierte Deutung nötig. Er

bringt ein unversehrtes Thoraxpräparat (Trachea nicht abgebunden, Pleuraräume uneröffnet) unter den Rezipienten einer Luftpumpe und erniedrigt den Druck so weit als möglich, nämlich wie es der Dampfspannung der im Gewebe enthaltenen Flüssigkeit entspricht. Wäre zwischen den Pleurablättern der Druck negativ, so müßte hier der Siedepunkt der Flüssigkeit schon ein wenig eher erreicht sein, man würde also die durch das Diaphragma durchschimmernde Lunge während der fortschreitenden Druckerniedrigung einmal zurückweichen sehen. Die Tatsache, daß dies nie geschah, soll mit Sicherheit eine im positiven Sinne wirkende Kraft zwischen den Pleurablättern erweisen, und als solche kann allerdings nur die Adhäsion in Betracht kommen. Wären die Pleurablätter zwei frei unter dem Rezipienten ausgespannte Membranen, an denen jederseits die den negativen Druck verursachenden Kräfte zögen, so wäre gegen diese Argumentation nichts einzuwenden. Da aber die die Pleuren umgebende Flüssigkeit, um deren Dampfspannung es sich handelt, in den Kapillaren und Lymphspalten des thorakalen und pulmonalen Gewebes vermutlich recht komplizierten Druckverhältnissen ausgesetzt ist, so bleiben bei der Beurteilung dieses Experimentes, das die Hauptstütze für die Brauersche Anschauung bildet, einige Schwierigkeiten, die eine nochmalige Prüfung der Frage angebracht erscheinen lassen.

Ich habe mich daher bemüht, in möglichst einfachen Versuchen die Adhäsion zur direkten Anschauung zu bringen. Bei kleineren Hunden und Kaninchen gelingt es ziemlich leicht, zwei oder drei Interkostalräume so weit von der Muskulatur zu befreien, daß man einen Teil des medialen und des unteren Lungenrandes durch die unversehrte Pleura parietalis hindurch sich bei der Atmung verschieben sehen kann. Der erste, oft wiederholte Versuch bestand nun darin, nach Entfernung der Interkostalmuskulatur mit einem scharfgeschliffenen Messer so vorsichtig die freigelegte Pleura parietalis zu durchschneiden, daß jeder Druck auf die Lungenoberfläche, der die Lungenelastizität in ihrer Wirkung hätte unterstützen können vermieden wurde. Ausnahmslos ist dabei an den auf dem Rücken liegenden Tieren ein sofortiges Zusammensinken der Lunge erfolgt. Dabei war es gleichgültig, ob der Schnitt vorn nahe dem Sternum oder nach Ablösung der Extremität in der hinteren Axillarlinie gemacht wurde. Es wäre gezwungen, da ein Abrollen der Flächen voneinander anzunehmen, wo doch ein unmittelbares Verschwinden der Lunge zu sehen war. Dieser unter allen Kautelen ausgeführte Versuch, der sich ja mit der alltäglichen Erfahrung deckt, scheint entschieden gegen Brauers Hypothese zu sprechen. Jedenfalls aber

lehrt er, daß die Kraft der Adhäsion nur gering zu veranschlagen ist; denn bei solchen linearen Eröffnungen des Pleuraraumes ist sicherlich die Adhäsion in kaum nennenswerter Weise ausgeschaltet; wenn sie überhaupt eine beachtenswerte Rolle spielt, sollte man erwarten, daß die Adhäsion der Umgebung zum Überwinden der Lungenelastizität in diesem ganz kleinen Bezirk ausreiche. Praktisch wenigstens kann die Klebekraft daher wohl keine große Bedeutung haben.

Als ich nun weiterhin nicht im Interkostalraum, sondern vom Zwerchfell aus die Pleurahöhle eröffnete, schien das Resultat erst ein anderes zu sein. Es trat dabei wiederholt kein sofortiges Zurücksinken der Lunge ein, die ja durch das Zwerchfell hindurch bei Kaninchen gut gesehen werden kann. Doch war es an der Zwerchfellkuppel schwierig, in derselben Weise wie an der Pleura der Rippen einen ganz flachen Schnitt auszuführen; ich mußte meist mit einem spitzen Messer einen Einstich ins Zwerchfell machen, und ich zweifle daran, ob das Loch wirklich klaffend geblieben ist. Daß Stichverletzungen in den Brustkorb keinen Pneumothorax zu machen brauchen, ist ja bekannt, und ich habe es auch im Tierversuch unter Beobachtung der sich mit der Atmung verschiebenden Lungenwände einwandfrei sehen können. Die Gewebe legen sich eben dicht um das eingeführte Instrument und schließen sich gleich nach dem Herausziehen wieder völlig. Man darf das nicht als einen Beweis der Klebekraft ansehen.

Übrigens habe ich ein solches Ausbleiben des Lungenkollapses nach Einstich ins Zwerchfell nie am lebenden Tier gesehen, sondern immer nur am toten. Mehrmals konnte ich, wenn das Tier vor mehreren Stunden gestorben war, ein größeres, sicher klaffendes Loch in das Zwerchfell schneiden, ohne daß die Lunge sich ablöste. Ich möchte nicht entscheiden, ob das Folge einer nach dem Tode vermehrten Klebekraft oder etwa einer verminderten Lungenelastizität ist, die vielleicht durch Totenstarre der Bronchialmuskulatur bedingt sein könnte.

Um auch am größeren Tier die Verhältnisse zu prüfen, habe ich zweimal am frisch getöteten Pferd eine vorsichtige Eröffnung des Zwerchfell gemacht. Da man hier aber die sehr engen Interkostalräume nicht genügend frei präparieren kann, auch natürlich die Lunge nicht durch das Zwerchfell hindurchschimmert, so ist es schwer, zu einem sicheren Urteil zu kommen. Doch geschah das Einströmen der Luft durch den 3 cm langen Schnitt ganz langsam; man könnte sich dabei wohl vorstellen, daß der Kollaps der Lungen viel un-

mittelbarer hätte erfolgen müssen, wenn nicht das Abrollen der Pleurablätter, eben die Überwindung der Adhäsion, eine gewisse Zeit beanspruchte.

Schließlich gelang es mir aber doch noch, obschon nur unter ganz besonderen Bedingungen, das Bestehen der Klebekraft deutlich zu demonstrieren. Wenn man an lebenden, in Morphium-Äther-Narkose ruhig atmenden Hunden und Kaninchen die Interkostalräume in der beschriebenen Weise bis auf die Pleura costalis frei präpariert und nun das Zwerchfell durch einen kleinen Schnitt so weit eröffnet, daß Luft einströmen kann, dann sieht man, wie die Wölbung des Zwerchfells geringer wird, nachdem die Lunge sich von ihm abgelöst hat, und wie gleichzeitig der Lungenrand um einen Interkostalraum zurückweicht. Nachdem sich nun in dem erschlafften Zwerchfell das Loch wieder geschlossen hat, macht die in ihrem Volumen etwas verkleinerte Lunge die Atembewegungen fast mit der normalen Exkursionsgröße weiter. Auch der mediale Lungenrand ist ein wenig zurückgesunken, aber die Lunge liegt in ihrer ganzen kostalen Fläche der Pleura costalis gerade so dicht an wie vorher. Beliebig lange kann man das Tier so weiter atmen lassen, ohne daß die zwischen Lunge und Zwerchfell befindliche Luft sich zwischen Pleura pulmonalis und Brustwand drängt. Ein Teil der Lungenelastizität ist verbraucht durch das Zurückweichen der dem Zwerchfell anliegenden Fläche, der übrige Teil reicht nicht aus, um die Lunge so weit auf den Hilus zu zurückzuziehen, daß die Luft im ganzen Pleuraraum oder wenigstens vorn, wo das Gewicht der Lunge die Elastizität noch unterstützt, ausgebreitet würde. Es kann nur die Adhäsion der Pleurablätter aneinander sein, die der Elastizität das Gleichgewicht hält und dies eigentümliche Verhalten verursacht.

Erweitert man darauf das Loch im Zwerchfell so, daß es sich nicht wieder schließen kann, dann sinken natürlich die Lungen zurück und nähern sich so weit dem Hilus, wie es die Elastizität erfordert: es bedarf unter diesen Umständen keiner Lösung der Adhäsion, um die Lunge zum Kollaps zu bringen, und man sieht daher auch die Lungenwände sich nicht direkt auf den Hilus zu bewegen, sondern an der Thoraxwand entlang gleiten. Selbstverständlich ist es möglich, mit dem durch das Zwerchfell eingeführten Instrument durch Zerren an der Lunge die Berührung der kostalen Pleurablätter zu lösen; seitdem ich aber gelernt hatte, mit Vorsicht eine beschränkte, immerhin aber genügend große Menge Luft zwischen Lunge und Zwerchfell einströmen zu lassen, konnte ich immer wieder das beschriebene Phänomen des

Aneinanderhaftens der Pleurablätter an den Rippen beobachten. An der rechten Lunge ist die Erscheinung leichter zur Anschauung zu bringen als links, weil der Lungenrand rechts nahe am Sternum liegt, wo die Interkostalränme breiter sind und man also einen größeren Überblick über die Lage der Lunge und den Grad ihres Zurücksinkens entsprechend der eingelassenen Luft haben kann. Ebenso wie durch das Zwerchfell hindurch kann man auch vom Komplementärraum aus, also im 7. Interkostalraum, einstechen und so den partiellen Pneumathorax machen, Nur gelingt es schwerer, das Loch wieder zu schließen, was am Zwerchfell durch die Entspannung von selbst geschieht.

Das Vorhandensein der Klebekraft ist somit nicht zu bezweifeln, und man wäre versucht, ihr wirklich, wie Brauer es will, eine wichtigere Rolle in der Statik von Lunge und Thorax zuzuerkennen, wenn nicht die oben zuerst beschriebenen Versuche mit Entschiedenheit dagegen sprächen. Unter den abnormen Bedingungen, die in unserem Experiment die Anwesenheit von Luft zwischen Lunge und Zwerchfell setzt, ist die Kraft der Adhäsion zweifellos ebenso groß, wie die Lungenelastizität. Wie groß diese aber noch ist, nachdem sie sich in einer Richtung bereits erschöpft hat, ist nicht abzuschätzen. Nur wenn man diesen Rest gering veranschlagt, löst sich der Widerspruch zwischen den beiden verschiedenen Beobachtungen. Es muß dann zugegeben werden, daß die Adhäsion zwischen den Pleurablättern eine nachweisbare Kraft ist; sie ist aber gegenüber der Lungenelastizität so klein, daß sie praktisch kaum in Betracht kommt.

XVIII.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
(Direktor: Edwin Stanton Faust.)

10. Über die pharmakologische Wirkung einiger halogen-substituierter Imidazole.

Von

Dr. **Karl Gundermann,**
Assistent am Hygienischen Institut der Universität Würzburg.

Obwohl die therapeutischen Wirkungen des Jods schon seit Beginn des 19. Jahrhunderts bekannt waren, erlangte doch die Jodtherapie neuerdings eine besondere Bedeutung im Jahre 1895, in welchem Jahr das Jod als normaler physiologischer Bestandteil im tierischen und pflanzlichen Organismus nachgewiesen wurde.

Baumann[1]) und später Oswald[2]) isolierten bekanntlich aus Schilddrüsen von Tieren und Menschen ein jodhaltiges Globulin, das sie Thyreoglobulin nannten. Bald darauf erhielt Baumann direkt aus der Schilddrüse, Oswald durch Säurespaltung aus dem Thyreoglobulin ein Spaltungsprodukt, das Jodothyrin, welches einen Jodgehalt von 14,29 Proz. zeigte und die charakteristischste pharmakologische Wirkung der Thyreoidea, hochgradige Steigerung der Pulsfrequenz in noch erhöhtem Maße zeigte. Als Baumann's bahnbrechende Arbeit erschien, war gleichzeitig Hellin[3]) mit Untersuchungen über den wirksamen Bestandteil der Schilddrüse beschäftigt. Durch Verdauung von rohen Schilddrüsen erhielt er neben anderen Spaltungsprodukten einen unlöslichen Rückstand, der Säurecharakter zeigte, die Biuretreaktion gab und das Jod in fester organischer Bindung ent-

1) E. Baumann: Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie 21, 319 (1895/96).

2) Ad. Oswald: Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie 27, 14 (1899).

3) D. Hellin: Über den wirksamen Bestandteil der Schilddrüse. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 40, 121 (1898).

hielt. Bei Verfütterung dieser Substanz zeigte sich letztere ebenso wirksam wie die rohen Schilddrüsen.

Fast in dieselbe Zeit fällt die Entdeckung des Jodospongins, eines jodhaltigen Albuminoids, das von Hundeshagen[1]) aus tropischen Hornschwämmen isoliert wurde und einen Jodgehalt von 8—14 Proz. aufwies.

Von nicht geringerer Bedeutung war die bald darauf folgende Auffindung eines Jodeiweißkörpers im Achsenskelett der Weichkoralle Gorgonia cavolinii durch Drechsel[2]), der durch Spaltung dieses Jodeiweißkörpers unter anderem eine jodhaltige Aminosäure erhielt, die er Jodgorgosäure nannte.

Inzwischen ist es H. S. Wheeler und George S. Jamieson[3]) gelungen, die Jodgorgosäure als 3. 5 — Dijodtyrosin zu identifizieren.

$$C_6H_2J_2(OH)CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$$

Wenn auch die Ergebnisse der Arbeiten von Wheeler und Jamieson vielleicht einen Einblick in die Bindungsweise des Jods im Eiweißmolekül im allgemeinen und in der wirksamen Substanz der Thyreoidea insbesondere gestatten, so darf man diese Frage trotz eifrigster Forschung noch keineswegs als gelöst betrachten.

Die Tatsache, daß Oswald nach totaler Säurehydrolyse des Thyreoglobulins reichlich Tyrosin erhielt, ließ die Vermutung offen, daß das Jod im Jodothyrin an die Tyrosingruppe gebunden sei. Eingehende Untersuchungen von Ad. Oswald[4]) über das Verhalten von 3·5 l — und 3·5 r — Dijodtyrosin im tierischen Organismus ergaben aber, daß diese Körper pharmakologisch vollkommen unwirksam sind.

Eine weitere Eigenschaft des Oswaldschen Thyreoglobulinpräparates, die Entwicklung von Indol- und Skatolgeruch bei der Schmelze mit Kali, führte zu der Vermutung, es könne sich hier um ein Indolderivat handeln.

Von Nürnberg[5]), der die jodbindenden Gruppen im Thyreo-

---

1) F. Hundeshagen: Über jodhaltige Spongien und Jodospongin. Zeitschr. f. angew. Chemie 1895, p. 473—478.

2) E. Drechsel: Über das Achsenskelett von Gorgonia cavolinii. Z. f. Biologie **33**, 90 (1896).

3) Henry S. Wheeler u. George S. Jamieson: Synthese der Jodgorgosäure. Amer. Chem. Journal **33**, 365—372 (April 1905).

4) Ad. Oswald: Über das Verhalten von 3—5 Dijod-l-Tyrosin u. 3—5 Dijod-r-Tyrosin im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, S. 399 (1909).

5) A. Nürnberg: Zur Kenntnis des Jodothyrins. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. **10**, 125—130 (1907).

globulin studierte, wurde schon die Frage aufgeworfen, ob nicht das Tryptophan,

$C \cdot CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH$

CH

NH

die β-Indolaminopropionsäure, als Jodträger im Jodothyrin anzusehen sei wegen des von ihm festgestellten ähnlichen Verhaltens von Tryptophan und dejodiertem Jodothyrin.

Zur Beantwortung der Frage, ob das Tryptophan als Jodträger in Eiweißkörpern in Betracht kommen kann, habe ich vor einiger Zeit in Gemeinschaft mit Herrn H. Pauly[1]) eingehende Untersuchungen über das Jodbindungsvermögen der Muttersubstanzen des Tryptophans, Indol und Skatol gemacht und gefunden, daß nur die Indole mit freier β-Stellung der Jodierung zugänglich sind. Während Indol bei Gegenwart von Natronlauge und Natriumcarbonat durch Einwirkung von Jod leicht Monojodindol bildet, bleibt die Jodsubstitution bei β-Methylindol, dem Skatol aus.

CH β α CH NH — Indol

$C \cdot CH_3$ CH NH — Skatol

Nach diesen Resultaten ist zu erwarten, daß das Tryptophan, das nach Ellinger[2]) als Skatylglycocoll aufzufassen ist, sich Jod gegenüber wie Skatol verhält, also nicht ohne weiteres, wenigstens nicht direkt jodsubstituierbar ist.

Versuche, das Tryptophan zu jodieren, machte bereits früher Neuberg[3]). Er erhielt als Reaktionsprodukte stets braune amorphe (wahrscheinlich perjodidartige) Massen, die keine einheitlichen Körper waren.

Weit günstigere Verhältnisse bezüglich der Jodaufnahme fanden

1) H. Pauly u. K. Gundermann: Über jodbindende Systeme in den Eiweißspaltkörpern. Ber. d. d. chem. Ges. **XXXXI.** 3999 (1908).

2) Alex. Ellinger u. Claude Flamand: Synthese des racemischen Tryptophans. Ber. d. d. chem. Ges. **XXXX.** 3029 (1907).

3) Carl Neuberg: Verschiedenes über Tryptophan. Biochem. Zeitschr. **6,** 276 (1907).

H. Pauly[1/2]) und ich[1]) bei einem anderen in den Eiweißspaltkörpern nachgewiesenen Ringsystem, dem **Imidazol.**

Das Imidazol oder Glyoxalin ist, wie zuerst Pauly[3]), später Knoop und Windaus[4]) feststellten, die Muttersubstanz des Histidins, das als Imidazylmethylglycocoll

```
      CH                      CH
   N//  \NH                N//  \NH
    |    |                  |    |
   CH====CH                HC====C·CH2·CH·NH2·COOH
   Imidazol                      Histidin
```

anzusehen ist.

Da die Jodierung der Imidazole nach unseren Versuchen sehr glatt unter Austausch der drei Methinwasserstoffe gegen Jod verläuft, so besteht wohl auch die Möglichkeit, daß in natürlichen Jodproteinen vielleicht der Histidin- resp. Imidazolkomplex Träger des Jods sein kann. Diese Annahme ist um so mehr berechtigt, als es vor kurzem H. Pauly[5]) gelungen ist, verschiedene Derivate des Histidins, unter diesen auch das Histidinanhydrid zu jodieren. Die Möglichkeit, daß der Histidinkomplex in den natürlichen Jodproteinen, eventuell auch im Jodothyrin die Rolle des Jodträgers spielen könnte, ließ die Frage entstehen, wie sich solche jodierte Histidine im Tierkörper verhalten würden.

Die Beantwortung dieser Frage von allgemeinem Interesse veranlaßte mich zu folgenden Untersuchungen, die ich unter Leitung von Herrn Prof. Faust im pharmakologischen Institut der Universität Würzburg ausführte.

Verschiedene Gründe bestimmten mich, die Untersuchungen nicht mit dem Histidin selbst vorzunehmen, sondern mit der Muttersubstanz des Histidins zu beginnen und zunächst das Verhalten des Imidazols und einiger seiner Halogensubstitutionsprodukte im Tierkörper zu studieren,

1) H. Pauly u. K. Gundermann: Über jodbindende Systeme in den Eiweißspaltkörpern. Ber. d. d. chem. Ges. **XXXXI**, 3999 (1908).

2) H. Pauly: Über jodierte Abkömmlinge des Imidazols u. Histidins. Ber. d. d chem. Ges. **XXXXIII**, 2243 (1910).

3) H. Pauly: Über die Konstitution des Histidins. Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 508 (1904).

Vgl. auch S. Fränkel: Darstellung u. Konstitution des Histidins, Monatshefte für Chemie **24**, 229—43 (1903).

4) F. Knoop u. A. Windaus: Die Konstitution des Histidins. Hofmeisters Beiträge **7**, 144 (1905), **10**, 111 (1907).

5) H. Pauly: Uber jodierte Abkömmlinge des Imidazols u. Histidins. Ber. d. d. chem. Ges. **XXXXIII**, 2243 (1910).

worüber in der mir zugänglichen Literatur bisher keinerlei Angaben zu finden waren.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Körper:

```
                 H
I.    H3C·C——————N
          ‖       >CH
         JC——————N
```

β-Monojod α-methylimidazol

```
II.      JC——————NH
         ‖         \
         JC——————N==C·CH3
```

α-β-Dijod-μ-methylimidazol

```
III.     JC——————NH
         ‖         \
         JC——————N==CJ
```

α-β-μ-Trijodimidazol

```
IV.      JC——————NJ
         ‖        >CJ
         JC——————N
```

N-α-β-μ-Tetrajodimidazol

```
                              NH—CO
                             /     \
V.  JC===C·CH2·CH                   CH·CH2·C===CJ
     |   |                 \       /        |   |
     N   NH                 CO—NH          HN   N
      \ /                                    \ /
      CJ                                     CJ
```

Tetrajodhistidinanhydrid

```
VI.     BrC——————NH
         ‖        >CBr
        BrC——————N
```

α-β-μ-Tribromimidazol.

Uber die pharmakologische Wirkung dieser Körper läßt sich allgemein folgendes sagen.

Die jodierten Imidazole und auch das Tribromimidazol rufen im Gegensatz zu den halogen freien Basen, die in relativ großen Dosen noch gut vertragen werden, schon in kleinen Dosen, sowohl nach intravenöser als auch nach subcutaner Injektion und per os, starke Steigerung der Puls- und Atmungsfrequenz hervor. Diese Wirkung dauert nach mäßigen Dosen mehrere Stunden. Höhere Dosen führen rasch zum Tode, dessen Ursache wahrscheinlich Lähmung des Respirationszentrums ist.

Eine Ausnahme in dieser Beziehung macht nur das N-α-β-μ-Tetrajodimidazol, das offenbar infolge seiner Schwerlöslichkeit in Wasser, sowie seines indifferenten Verhaltens Alkalien und Säuren gegenüber vom Organismus nicht oder nur sehr langsam resorbiert wird. Dafür spricht unter anderm auch die Tatsache, daß nach Verabreichung dieser Substanz per os im Harn nur Spuren von Jod nachweisbar sind.

Beim Tetrajodhistidinanhydrid konnte ich keine deutliche Wirkung erhalten, doch darf man auf Grund meiner (wegen Mangel an dem kostbaren Material) nur wenigen Versuchen kein endgültiges Urteil fällen.

Ich habe dann weiter die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Jods nach Einverleibung einiger dieser Körper studiert und mit der Ausscheidung und Resorption anderer Jodverbindungen verglichen.

Was die Ausscheidung der Jodide im allgemeinen betrifft, so existieren darüber viele Angaben. Nach den grundlegenden Untersuchungen von Heffter[1]) und seinen Schülern erfolgt die Ausscheidung hauptsächlich durch die Niere und beginnt schon nach kurzer Zeit (9—18 Minuten). Roux[2]) fand bei einem an Blasenektopie leidenden Manne schon nach 1 3/4 Min. Jod im Harn. Das Verhältnis der Jodausscheidung zur Einfuhr beträgt durchschnittl. 60—70 Proz. Nach Anten[3]) beträgt die Ausscheidung 65—79,5 Proz. und steigt bei wiederholter Zufuhr auf 81,2 Proz. nach 2 maliger Darreichung, auf 86 Proz. nach 3 maliger Darreichung.

Die Dauer der Ausscheidung hängt nach Heffter ab: 1. von der Größe der eingeführten Menge und 2. von der Anzahl der Gaben.

Nach einmaligen Gaben von 0,25—1,00 g betrug die Ausscheidungszeit 11—25 St. 30—48 St. 29—55 St. 41—46 St. 30—36 St.

Die Hauptmenge des im Ganzen zur Ausscheidung gelangenden Jodes wird in den ersten 24 St. eliminiert.

---

1) A. Heffter: Die Ausscheidung der Jodide im Harn. Ergebnisse der Physiologie 2, (1. Abt.) 104 (1903).

2) G. Roux: Expériences sur l'élimination des jodures et de quelques médicaments par l'urine. These de Paris No 248, 1890.

3) H. Anten: Über den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 48, 331 (1902).

Ein kleiner Prozentsatz des eingeführten Jods wird stets vom Organismus zurückgehalten und dort in verschiedenen Organen, vor allem in der Schilddrüse,[1]) Leber und Blut, zum Teil auch in den Haaren[2]) gebunden. Wieviel Jod vom Organismus gespeichert wird, hängt teils von individuellen Verhältnissen, teils von bestehenden pathologischen Zuständen ab.

Versuche mit dem α-β-μ-Trijodimidazol ergaben folgendes:

Beim Kaninchen wurden nach Einverleibung von 0,48 g im Harn 38 Proz. Jod wiedergefunden. Es wurden also 62 Proz. Jod abgespalten und im Organismus reteniert.

Beim Hund wurden nach Verabreichung von 0,5 g dieser Substanz im Harn 26,7 Proz. Jod ausgeschieden; demnach wären 73 Proz. Jod im Organismus zurückgehalten worden.

Bei einer akuten tödlichen Vergiftung mit Monojod-α-methylimidazol wurden von einem 7½ Kilo schweren Hund in den ersten 12 Std. 17,3 Proz. Jod durch den Harn ausgeschieden, also vom Organismus 82,7 Proz. zurückgehalten. Die Zeit bis zum Auftreten der Jodreaktion im Harn schwankte zwischen 1 Std. und 4—5 Std. Die Dauer der Jodausscheidung betrug beim Kaninchen 5 Tage, bei Hunden schwankte die Ausscheidungsdauer zwischen 48 und 96 Std.

Die Hauptmenge des ausgeschiedenen Jods ist nach den ersten 24 Std. im Harn zu finden.

Bei einem Kaninchenversuch waren die Ausscheidungsverhältnisse während 5 Tagen folgende:

Nach 24 Std.	Ausscheidung	58 Proz.
„ 48 „	„	25,8 „
In den letzten 3 Tagen	„	16,1 „

Das Jod scheint im Harn in Form von Jodalkali aufzutreten, wenigstens deutet darauf hin die außerordentlich leichte Abspaltung desselben durch schwache Oxydationsmittel wie z. B. durch 0,1 proz. Kaliumbichromatlösung. Unverändertes α-β-μ-Trijodimidazol konnte ich weder im Harn noch in den Fäces nachweisen.

In nachfolgender Tabelle habe ich die Jodausscheidungs- und Resorptionsverhältnisse des α-β-μ-Trijodimidazols in Vergleich gebracht mit einigen anderen anorganischen und organischen Jodpräparaten.

---

1) A. Kocher: Über die Ausscheidung des Jods im menschlichen Harn und ihre Beziehung zum Jodgehalt und zur Verkleinerung der Strumen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Mediz. u. Chirurgie **14**, 359 (1905).

2) W. Howald: Vorkommen und Nachweis von Jod in den Haaren. Zeitschr. f. physiol. Chemie **23**, 209 (1897).

Tabelle

Substanz	Eigenschaften der Substanzen	Proz. Jod im Harn	Beginn der Jodausscheidung	Ende der Jodausscheidung	Proz. Jod in den Fäces	Proz. Jod resorbiert
α-β-μ-Trijodimidazol	leicht löslich in Alkalien, durch Säuren ausfällbar. Farblos, geruchlos, geschmacklos. In Wasser unlöslich. Jodgehalt: 79,4 Proz.	27—38	schwankt zwischen 1 Std. und 4 Std.	schwankt zwischen 48 Std. und 120 Std.	—	62—73
Jodkalium [1] [2] [3]	leichtlöslich in Wasser	60—90	nach einigen Min.; Minimum nach 1 Min. 45 Sek. nach Eingabe von 1 g	Max. nach 60 Min. bei 0,5 g Eingabe nach 30 Std. bei 1 g Eingabe nach 48 Std.	Spuren	10—40
Sajodin [1]	farblos, geruchlos und geschmacklos, in Wasser unlöslich. Jodgehalt 26 Proz.	35—50	nach 1 Std	nach 15 Tagen und mehr	ca. 7 - 10	40—55
Jodipin [1]	unlösl. in Wasser	55—70	nach 1 Std.	ca. 10—15 Tage	ca. 7—10	ca. 20—40

1) E. Bröking: Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse stomachal zugeführten anorganisch und organisch gebundenen Jods beim Menschen. Chem. Centralblatt 1910. S. 1147.

2) G. Roux: Experiences sur l'éliminations des jodures et de quelques médicaments par l'urine. Thèse de Paris 1890 Nr. 248.

3) A. Heffter: Die Ausscheidung der Jodide im Harn. Ergebn. d. Physiol. 2 (1. Abt.) 104 (1903).

Versuche über die antiseptische und keimtötende Wirkung des N-α-β-μ-Tetrajodimidazols.

a) Versuch über antiseptische Wirkung.

Versuchstier: Kaninchen.

Körpergewicht: 1300 gr.

In eine Hauttasche wurden einige Ösen Streptococcus pyogenes gebracht und die Hauttasche vernäht. Nach 48 Std. wurde aus der Hauttasche auf zwei Agarröhrchen abgeimpft, worauf nach 24 Std. mäßig kräftiges Wachstum zu beobachten war. Um die Eiterung noch beträchtlicher zu machen, wurde nochmals eine Öse mit Streptococcus pyogenes in die Hauttasche eingeführt und nach Verlauf von 24 Std. 0,3 g Substanz in die Eiterung gemischt.

Nach 24 Std. je eine Öse auf 4 Agar abgeimpft.

Wachstum nach 24 Std. — — — —
„ „ 48 „ + — — —
„ „ 72 „ + + — —

Bei näherer Untersuchung der zwei gewachsenen Agarculturen ergab sich, daß die Keime nicht Streptococcen, sondern sporentragende Stäbchen waren, die durch Verunreinigungen hineingekommen waren.

Ebenso wurde von der Eiterung je eine Öse auf vier Bouillonröhrchen nach drei Tagen geimpft.

Wachstum nach 24 Std. negativ. Von diesen vier Bouillonröhrchen wurden nach 24 Std. wieder vier Ösen auf frische Bouillon abgeimpft. Wachstum ebenfalls vollständig negativ nach drei Tagen.

Ein zweiter Versuch als Kontrolle ergab nach 24stündiger Einwirkung von N-α-β-μTetrajodimidazol ebenfalls Vernichtung der Streptococcen.

b) Versuche über keimtötende Wirkung.

In drei flüssige Agarröhrchen wurden je 0,1 g feingepulverte Substanz eingetragen und bis fast zum Erstarren des Agar durchgeschüttelt, wodurch die Substanz auf dem Agar äußerst fein verteilt war. Auf diesen Nährboden wurde nun Streptococcus pyogenes geimpft.

Wachstum nach 24 Std. — — —
„ „ 48 „ — — —
„ „ 72 „ — — —

Nach 24 Stunden wurde von diesen Agarröhrchen wieder je eine Öse auf frischen Agar abgeimpft.

Wachstum nach 24 Std. — — —
„ „ 48 „ — — —

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, vernichtet das N-α-β-μ-Tetrajodimidazol Streptococcen subc. nach 24 St. vollständig.

Streptococcen, geimpft auf Agarkulturen, die mit N-α-β-μTetrajodimidazol in feiner Verteilung gemischt sind, werden nach 24 St. getötet. Bei seiner Anwendung als Antiseptikum ist auf Schleimhäuten und Wundflächen keine Spur von Reizwirkung zu konstatieren. In Berührung mit lebender Substanz wird Jod in geringer Menge abgespalten. Nach diesen Eigenschaften wirkt das N-α-β-μ-Tetrajodimidazol wie das Tetrajodpyrrol (Jodol).

Tabelle I.

Substanz	Versuchstier kg	Substanzmenge g	Zeit Uhr	 Min.
$H_3C\cdot C$——NH ‖ ⋝CH JC——N **β-Monojod α-methylimidazol**	Hund: 7½	0,2	10	30
			1	—
			3	—
			6	—
Krystallisiert aus 50 proz. Alkohol in farblosen stark glänzenden Nadeln, die bei 157° schmelzen. Der Körper ist geruchlos, ll. in Alkohol, l. in Essigäther, ziemlich schw. l. in Äther, Chloroform u. Aceton, unl. in Benzol und Ligroin. Bildet mit Alkalien und Säuren sehr leicht lösliche Salze.	Hund: 7½	0,3	11	45
			2	45
			4	4
			5	—
			5	30
			6	—
Jodgehalt: 61,05 Proz.				
	Hund: 11	0,2	12	—
			1	—
			4	—
			6	—
	Hund: 11	0,3	6 abends	
			10 morgens	
			11	30
			12	30
			2	30
JC——NH ‖ ⋝C·CH_3 JC——N **α-β-Dijod-μ-methylimidazol**	Hund: 5,8	0,2	2	25
			3	—
			4	50
			6	—
Eigenschaften. Krystallisiert aus kochendem Wasser in dünnen stark glänzenden Prismen vom Schmp. 199°. Ll. in Alkohol, Aceton schwerer.	Derselbe Hund	0,4	10	—
			11	15
			12	35
			2	15
			5	—
			nächst. Morg.	

Tabelle I.

Applikationsweise	Pulszahl	Atmungsfrequenz	Jod im Harn	Bemerkungen
per os	88		am nächsten Morgen	bald darauf Erbrechen
	92			
	108			
	138			
per os	88		Am nächsten Morgen gefunden 17,3 Proz. demnach vom Tier 82,7 Proz. Jod reteniert.	Verendet in der Nacht wahrscheinlich infolge Respirationslähmung
	84			
	120			
	140			
	unkontrollierbar	260		
	„	300		
per os	84	normal	geringe Mengen	
	84			
	82			
	84			
per os	84		reichlich	
	unkontrollierbar	70		
	130	140 stehend 70—80 liegd.		
	120	70 liegend		
	84	50 liegend		
per os	84		nicht nachweisbar	
	88			
	88			
	88			
per os	120		nicht nachweisbar	
	140			
	140—142			
	120			
	120			
	124			

Tabelle II.

Substanz	Versuchstier kg	Substanzmenge g	Applikationsweise
JC——NH ‖ \>C·CH_3 JC——N// **α-β-Dijod-μ-methylimidazol** löslich in Äther, Chloroform. In Säuren und Alkalien löslich unter Salzbildung. Mit konz. Schwefelsäure entwickelte es erst beim starken Erhitzen Joddämpfe. Jodgehalt: 76,04 Proz.	Hund: 5,8	0,2	per os in wenig Na_2CO_3 warm gelöst
	Dasselbe Tier	0,3	per os
	Dasselbe Tier	0,4	per os i. Natriumbicarbonat heiß gelöst und noch warm in den Magen gebracht
	Hund 2,8 Dasselbe Tier	0,2 0,3	per os in Wursthaut
	Hund: 3	0,3	per os in Fleisch eingewickelt
	Dasselbe Tier	0,3	per os in Fleisch eingewickelt
	Dasselbe Tier	0,3	per os in Fleisch eingewickelt

Zeit Uhr	Min.	Pulszahl	Atmungsfrequenz	Jod im Harn	Bemerkungen
10	—	80	normal	nicht nachweisbar	
12	30	96—100			
2	—	156			
3	—	140			
4	30	136			
6	30	132			
nächst.	Morgen	92			
9	20	80	normal	nicht nachweisbar	Um 1 Uhr erbricht das Tier
11	15	94			
3	15	120 bleibt auf dieser Höhe			
9	45	84			
12	15	112			
2	30	120			Hat wiederholt erbrochen.
5	—	118			Taumeln. Dyspnoe.
5	35	200			Seitenlage. Krämpfe der Kaumuskulatur u. der Extremitäten
7	15		künstliche Atmung		Lähmung des Respirationszentrums. Künstliche Atmung bleibt erfolglos.
11	—	normal	normal	reichlich	
11	—	„			Mittags gebrochen. Frißt nichts mehr, verendet u. zunehmender Abmagerung nach 10 Tagen
9	—	130—136		in Spuren nachweisbar	
11	30	138			
12	—	132			
4	—	172			Tier hat erbrochen
6	—	140			
12	—	120		nachweisbar	Tier hat erbrochen
3	30	140			
6	30	160			
nächst.	Morgen	120			
11	—	120	normal		Es stellt sich bald Appetitlosigkeit ein, die auch in den folgenden Tagen anhält, Tier magert stark ab, taumelt beim Gehen, die hinteren Extremitäten schwach gelähmt. Puls und Atmung normal. Nach 8 Tagen beginnt allmähliche Erholung.
3	—	120			
6	—	140			
nächst.	Morgen	120			

Tabelle III.

Substanz	Versuchstier	Substanzmenge	Applikationsweise
JC——NH ‖ \\ JC——N=CJ α-β-μ-**Trijodimidazol**	Frosch	2,07 mg	subcutan
Eigenschaften: Krystallisiert aus viel heißem Wasser in farblosen, flachen, stark glänzenden Nadeln, die bei 191 bis 192° korr. schmelzen. Körper ist vollständig geruchlos, ll. in Alkohol, sehr schwl. in Äther, Benzol, Aceton und Chloroform, löslich in sehr viel heißem Wasser. Alkali leicht löslich, fällt auf Zusatz von Säure wieder aus. Jodgehalt: 85,42 Proz.	Frosch	0,83 mg	subcutan
	Kaninchen: 2550 g	1 g	per os
	Kaninchen: 1255 g	0,6 g	per os
	Kaninchen: 2270 g	1 g	per os in $NaHCO_3$ warm gelöst
	Katze: 2250 g	1,6 g	per os
	Hund: 7 kg	0,055 g	subcutan
	Dasselbe Tier	0,06 g	subcutan

Zeit Uhr	Zeit Min.	Pulszahl	Atmungs-frequenz	Jod im Harn	Bemerkungen
11	17	72			
11	20	40			
11	24	36			
11	26	32			
11	30	30			
11	35				Blut dunkelblau. Verendet
11	50	60			
11	55	66			
12	5	34			
12	10	32			
12	15	28			
12	20	28			
12	25	28			
12	30	28			
12	40	26			
3	—	38			wieder erholt
11	5		76		
1	5		92		
3	35		132		
5	35		—	reichlich	In den Fäces Jod mit HNO_2 nicht nachweisbar. Am nächsten Morgen ist das Tier tot.
6	35		180		
4	—		34	in Spuren nachweisbar	
5	—		44		In der folgenden Nacht verendet
			stark beschleunigt	nicht nachweisbar	Nach 3 Stunden verendet
1	—				
2	20		beschleunigt		Tier bricht. Nach 8-10 St. verendet
11	55				
4	—	50		Spuren nachweisbar	Im Harn kein Eiweiß nachweisbar
5	45	82			
6	45	88		beträchtlich	
nächst. Morg.		90			
11	—	90			
11	50	97			
4	—	99			
6	30	95			
nächst. Morg.		89			

Tabelle IV.

Substanz	Versuchstier kg	Substanz-menge g	Applikations-weise
H JC——N ‖ ╲CJ JC——N╱	Hund: 7	0,06	subcutan
α-β-μ-Trijodglyoxalin.	Dasselbe Tier	0,08	subcutan
Eigenschaften: Krystallisiert aus viel heißem Wasser in farblosen, flachen, stark glänzenden Nadeln, die bei 191 bis 192° korr. schmelzen. Körper ist vollständig geruchlos, ll. in Alkohol, sehr schwl. in Äther, Benzol, Aceton und Chloroform, löslich in sehr viel heißem Wasser. Alkali leicht löslich, fällt auf Zusatz von Säure wieder aus. Jodgehalt: 85,42 Proz.	Hund 7,2	0,1	per os
	Hund 7,2	0,2	per os
	Hund 7,2	0,2	per os in Wursthaut eingewickelt
	Hund 7,5	0,2	per os in Form einer keratinierten Pille
	Hund 7,5	0,4	per os 2 Pillen à 0,2 g
	Hund 7,5	0,4	per os 2 Pillen à 0,2 g

Zeit Uhr	Zeit Min.	Pulszahl	Atmungs-frequenz	Jod im Harn	Bemerkungen
10	45	89	normal	sehr reichlich am nächsten Morgen	
4	—	87			
6	—	75			
nächst.	Morgen	67			
10	—	63	normal		
12	—	106			
4	—	105			
5	45	97			
11	—	69	normal	nach 1 Std. erheblich	Im Harn kein Eiweiß nachweisbar
11	20	126			
4	—	126			
6	—	105			
10	40	83	normal	reichlich	Im Harn kein Eiweiß
12	20	118			
4	—	115			
4	55	86			
nächst.	Morgen	60			
10	30	60	normal	erheblich	
12	—	112			
4	—	121			
6	—	113			
nächst.	Morgen	86			
3	—	96	normal	in beträcht-licher Menge	
4	30	104			
6	—	120			
7	—	120			
nächst.	Morgen	86			
9	30	96		reichlich	
10	30	120			
12	—	132			
3	—	132			
5	—	132			
6	30	120			
nächst.	Morgen	96			
10	—	96		reichlich	
11	15	96			
12	—	96			
1	—	120			
4	30	96			

Tabelle V.

Substanz	Datum der Versuche	Versuchs-tier kg	Substanz-menge g	Applikations-weise: per os
JC——NH ‖ ╲ JC——N═CJ		Hund: 7 1/2	0,5	g 2 Pillen à 0,3+0,2
α-β-μ-**Trijodimidazol**	25. XII. 09	Hund: 7 1/2	0,4	2 Pillen à 0,2
Eigenschaften:	26. XII. 09	„	„	2 Pillen à 0,2
Krystallisiert aus viel heißem Wasser in flachen, stark glänzenden Nadeln,	27. XII. 09	„	„	2 Pillen à 0,2
die bei 191 bis 192° korr. schmelzen. Körper ist vollständig geruchlos, ll. in Alkohol, sehr schwl. in Äther, Benzol, Aceton und Chloroform, löslich in sehr viel heißem Wasser.	28. XII. 09	„	„	2 Pill. à 0,3+0,1
Alkali leicht löslich, fällt auf Zusatz von Säure wieder aus. Jodgehalt: 85,42 Proz.	29. XII. 09	Hund: 7 1/2	0,4	4 Pillen à 0,1
Chronische Vergiftungsversuche	30. XII. 09	Hund: 7 1/2	0,5	3 Pillen à 0,3+0,1+0,1
	5. I. 10	Hund: 7 1/2	0,5	3 Pillen à 0,3+0,1+0,1
	10. I. 10	Hund: 7 1/2	0,5	3 Pillen à 0,3+0,1+0,1

Zeit Uhr	Min.	Pulszahl	Atmungs-frequenz	Jod im Harn	Bemerkungen
9	—	96	normal	reichlich	
1	—	unkontrollierbar	180		
2	—		wieder normal		
				reichlich	Das Tier erhält an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,4 g, an den 2 folgenden Tagen je 0,5 g
				"	
				"	
11	30	88	normal	"	
2	50	140			
3	45	120			
4	35	120	33 liegend 100 stehend		
6	15	120	wieder normal		
3	—	72			
4	30	80			
6	—	88			
nächst.	Morg.	normal	normal	sehr reichlich	
9	30	88	normal		
12	—	88			
12	45	140	120		
1	—	unkontrollierbar	150—200Stehend 68 Seitenlage		
3	—	120	140 im Stehen 56 im Liegen		Tier zeigt guten Appetit
5	—	100	normal		
6	30	96	normal	sehr jodreich	
nächst.	Morg.	88			
10	40	66			
11	45	66			
1	—	120			
3	30	128	130—160		
4	30	112	88		
1	—	80			Das Tier wurde 5 Tage lang nicht vergiftet, so daß der Harn jodfrei war u. hierauf eine Jodabscheidung quantitativ bestimmt
4	—	128			
5	—	128			
6	—	120	60	0,1143 g	
					Jod appliz.: 0,4271 g Jod i. Harn: 0,1143 " Jod retenirt: 0,3128 g = 73,3 %

Tabelle VI.

Substanz	Versuchstier kg	Substanzmenge g	Applikationsweise
JC——NJ ‖ >CJ JC——N **N-α-β-μ-Tetrajodimidazol** Eigenschaften: Schwach gelbbraun gefärbte, auch unter dem Mikroskop amorphe, geruchlose Masse, welche in allen üblichen Lösungsmitteln unl. ist. Beim Erhitzen entwickelt die Substanz von 160° an Joddämpfe und zersetzt sich allmählich. Jodgehalt: 88,8 Proz.	Katze	0,5	per os
		1,0	per os
NH—CO JC═C—CH_2—CH< >CH—CH_2—C═CJ N NH CO—NH HN N CJ CJ **Tetrajodhistidinanhydrid** Eigenschaften: Aus Alkohol 1 mal umkrystallisiert stellt der Körper eine farblose, feinkrystallinische Masse dar, löslich sowohl in sehr verdünnten und schwachen Säuren, als auch in sehr verdünnten und schwachen Basen. Erhitzt, schmilzt die Substanz in evakuierten Röhrchen bei 240° unter vorhergehender Entwickelung von Joddämpfen. Jodgehalt: 65,26 Proz.	Hund: 4½	0,15	per os in Wursthaut eingewickelt
	Hund: 4½	0,2	per os
	Hund: 4½	0,35 0,5	per os per os
	Hund: 4½	0,6	per os
	Hund: 4½	0,1	per os in schw. alkalische Lösung (Soda)

Zeit Uhr	Min.	Pulszahl	Atmungs-frequenz	Jod im Harn	Bemerkungen
—	—	normal	normal	Am nächsten Tag	Ohne äußerlich erkennbare Wirkung vertragen
—	—	"	"	nur geringe Mengen	
9	30	100	normal	nur in Spuren	
10	45	130—140			
11	45	140			
2	30	142			
nächst.	Morgen	130			
9	—	130	normal	nicht nachweisbar	
10	30	136			
2	30	120			
5	—	120			
9	—	120	normal		
12	30	120			
2	15	134			
4	—	135		am nächsten Morgen	
6	—	120		in ziemlicher Menge	
9	30	100	normal	am nächsten Morgen in Spuren nachweisbar	Der Puls blieb während des Tages auf der anfänglichen Höhe
		normal	normal	nicht nachweisbar	Auch in den Fäces mit HNO_3 kein Jod nachweisbar

Tabelle VII.

Substanz	Versuchstier kg	Substanzmenge g	Applikationsweise
α-β-μ-Tribromimidazol BrC——NH ‖ >CBr BrC——N	Hund: 6½	0,2	per os
Eigenschaften: Aus viel heißem Wasser umkrystallisiert stellt die Substanz eine geruchlose, in farblosen Nadeln krystallisierende Verbindung dar, die sowohl in Alkalien als auch in Säuren löslich ist	Hund: 9	0,13	per os
	„	0,15	per os
	Hund: 9	0,18	per os
Imidazolchlorhydrat HC——NH ‖ >CH · HCl HC——N	Kaninchen	0,1	intravenös
	Hund: 4½	1,0	per os in Wasser gelöst
μ-Methylimidazol HC——NH ‖ >C · CH_3 HC——N	Hund: 9	0,2	subcutan in H_2O gelöst
		0,5	subcutan
		0,1	„
	Hund: 5	1,0	per os als Chlorhydrat
α-β-μ-Trimethylimidazol CH_3 · C——NH ‖ >C · CH_3 CH_3 · C——N	Hund: 4½	1,0	per os als Chlorhydrat
	Frosch	0,01	subcutan in d. Rückensack
		0,02	subcutan

Zeit Uhr	Zeit Min.	Pulszahl	Atmungs-frequenz	Brom im Harn	Bemerkungen
2	50	120		nichtnachweisb.	Tier geht unter Krämpfen und Respirationslähmung zugrunde
4	15	180	240		
4	45	130	ca. 300		
10	20	normal	normal		Ohne äußerlich erkennbare Symptome vertragen
		normal	normal		
9	45	96	normal		
11	15	140	160—170		Hintere Extremitäten schwach gelähmt
11	25	—	120		Tier ist sehr unruhig, wechselt oft den Platz
12	—	124	120		
1	—	120	32		
4	30	96	normal		
					gut vertragen
					Nach ½ St. starkes Zittern am ganzen Körper, unterbrochen von leichten krampfhaften Zuckungen. Nach drei Stunden wieder normal
		normal	normal		Nach 6 Tagen traten trotz allen antisept. Vorsichtsmaßregeln an allen injizierten Stellen talergroße offene Abszesse auf.
		normal	normal		gut vertragen
		normal	normal		Nach 3 Stunden vermehrter Speichelfluß. Nach 7 Stunden wieder normal
					Vertragen ohne äußerlich erkennbare Wirkung.
					Nach 3 Stunden teilweise, nach 6 Stunden fast vollständige Lähmung. Wieder erholt am nächsten Tag

Fasse ich zum Schlusse die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen nochmals kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

Die bromsubstituierten Imidazole scheinen giftiger zu sein als die jodsubstituierten.

0,2 g des α-β-μ-Tribromimidazol per os genügen, um einen 6½ Kilo schweren Hund in 2 Stunden zu töten.

Von den jodsubstituierten Imidazolen wirkt am giftigsten das β-Monojod α-methylimidazol, das in Dosen von 0,3 g per os nach ca. 10 Std. einen mittelschweren Hund zu töten vermag.

Dann folgt das α-β-Dijod-μ-methylimidazol, das in Dosen von 0,4 g per os rasch zum Exitus führt, während am relativ ungiftigsten das α-β-μ-Trijodimidazol ist, das erst in Dosen von 0,6 oder noch größeren Mengen einen 7 Kilo schweren Hund zu töten vermag. Dosen von 0,5 g täglich werden mehrere Tage anscheinend ohne Schädigung vertragen.

Ein anderes Verhalten zeigte das N-α-β-μ-Tetrajodimidazol und das Tetrajodhistidinanhydrid. Bei ersterem war gar keine pharmakologische Wirkung, bei letzterem nur eine zweifelhafte zu konstatieren. Anscheinend ist der Grund, wie ich schon oben bemerkte, wohl in einer mangelhaften Resorption dieser Verbindungen im Darm zu suchen.

Ich habe bei diesen Untersuchungen absichtlich einmal einen anderen als den bisher befolgten üblichen Weg eingeschlagen, in der Hoffnung, etwas Licht in das Dunkel der Frage nach der Konstitution der aktiven Schilddrüsensubstanz zu bringen. Bisher war es üblich, von dem natürlichen Jodeiweißkörper selbst auszugehen und seine Spaltungsprodukte zu untersuchen, um auf diese Weise zum Ziele zu gelangen. Dieser Weg ist aber schwer gangbar, da das Eiweißmolekül mit seinem höchst komplizierten Bau der Untersuchung, an welche Gruppen das Jod gebunden ist, große Schwierigkeiten entgegensetzt. Um den jodhaltigen Komplex aus dem komplizierten Eiweißmolekül zu isolieren, versuchte man bisher den Eiweißkörper zu spalten und die einzelnen aber immer noch hoch molecularen Spaltprodukte durch das Tierexperiment auf ihre pharmakologische Wirksamkeit zu prüfen.

Ich habe nun auf anderem Wege versucht, das viel bearbeitete Thema über die pharmakologische Wirkung der Jodeiweißkörper einmal umgekehrt, sozusagen vom anderen Ende in Angriff zu nehmen. Ich habe zunächst die Wirkung einfacher jodierter Spaltungsprodukte des Eiweißes untersucht, um so gleichsam vom Einfachen zum Kom-

plizierten zu gelangen, während man bisher stets von höchst komplizierten Körpern (Eiweiß) zu Einfacheren überging.

Ich möchte schließlich noch gleich hier bemerken, daß Herr H. Pauly und ich mit der Jodierung und pharmakologischen Untersuchung weiterer Imidazole und Histidine beschäftigt sind, über die wir später berichten werden.

XIX.

Aus dem Institut für pathologische Chirurgie der Universität in Genua (Direktor: Prof. E. Bozzi).

Über den Wert des Serums anämisch gemachten Tiere bei der Regeneration des Blutes.

Von

Dr. **Camillo Gibelli**, Assistent.

P. Carnot und Cl. Deflandre legten im August 1906 der Academie des Sciences die Resultate einiger Versuche vor, wodurch im Blutserum der Tiere, die durch Aderlässe anämisch gemacht worden waren, eine Substanz nachgewiesen wurde, die fähig ist, Hämatopoëse anzuregen. Diese Autoren haben beobachtet, daß das Serum eines Kaninchens, dem 24 Stunden vorher reichlich Blut durch Aderlaß entzogen worden war, und welches einem anderen Kaninchen eingespritzt wurde, eine rasche und bedeutende Hyperglobulie verursachte.

Es schien daher den Autoren, daß solches Serum therapeutisch zu verwenden sei und sie gebrauchten es in mehreren Fällen von Anämien, die sie unter dem Namen Symptomatische Anämien zusammenfaßten, und erzielten damit eine bedeutende Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen schon 24 Stunden nach der Einspritzung des Serums.

Arbeiten von Sonneville und Minet, von Delearde und Paquet und von Dufour bestätigten klinisch die von Carnot und Deflandre erhaltenen Resultate, indem eine bedeutende Besserung bei Chlorosis, allgemeiner Schwäche nach Infektionen, bei sekundären Anämien durch lang anhaltende Menstruation und Hämatemesis, bei Hämorrhagien nach dem Wochenbett und bei verzögerter Rekonvaleszenz erzielt wurde.

In Anbetracht der Hyperglobulie, die durch das von Carnot vorgeschlagene Serum so rasch erlangt wird, schien es mir vom chirurgischen Standpunkte aus interessant, dem Studium seiner Wir-

kung bei akuten sekundären Anämien nach großen Blutverlusten näher zu treten.

Im Laufe meiner Versuche hatte ich Gelegenheit, einige wertvolle Beobachtungen zu machen, die mir zu weiteren Untersuchungen Anlaß gegeben haben und die ich im folgenden bringe.

Versuche an gesunden Tieren.

Vor allem wiederholte ich die Versuche von Carnot, indem ich scheinbar gesunden Tieren das Blutserum der 24 Stunden vorher durch Aderlaß anämisch gemachten Tiere injizierte. Ich beschränkte meine Untersuchungen nicht nur wie Carnot, auf Kaninchen, sondern benutzte auch Meerschweinchen und Hunde, spritzte denselben homogenes und heterogenes Serum ein, nämlich Kaninchenserum den Meerschweinchen und Hundeserum den Kaninchen; dabei untersuchte ich die quantitativen Veränderungen sowohl der roten Blutkörperchen als auch der weißen.

Quantitative Veränderungen in der Zahl der Erythrocyten.

Von 21 Versuchstieren zeigten 16, 24 Stunden nach der Einspritzung vom aktiven Serum (unter aktiv ist jenes Serum zu verstehen, welches von Tieren stammt, denen 24 Stunden vorher reichlich Blut durch Aderlaß entzogen wurde) eine Hyperglobulie von 1—2 Millionen auf 1 cmm, welche in den nächsten 3—4 Tagen noch bedeutend zunahm.

Bei einem jungen Hunde z. B., dessen Blut zu Anfang des Versuchs 5 600 000 rote Blutkörperchen auf 1 cmm aufwies, wurden im folgenden Tage nach Einspritzung von 10 ccm aktiven Hundeserums 6 600 000 und nach 3 Tagen 10 250 000 rote Blutkörperchen nachgewiesen.

Ob ich aktive homogene oder heterogene Sera benützte, blieb sich hinsichtlich der Zunahme der Zahl der Erythrocyten gleich.

Es mögen einige Beispiele genügen:

1. Meerschweinchen — eingespritzt 3 ccm aktiven Meerschweinchenserum vor der Injektion: Erythrocyten 5 000 000 auf den cmm. 24 Stunden nach der Injektion: Erythrocyten 7 600 000.

2. Meerschweinchen — eingespritzt 4 ccm aktiven Kaninchenserum vor der Injektion: Erythrocyten 5 400 000. 24 Stunden nach der Injektion: Erythrocyten 7 000 000.

3. Kaninchen — eingespritzt 6 ccm aktiven Hundeserums, vor der Injektion: Erythrocyten 5 000 000. 24 Stunden nach der Injektion: Erythrocyten 7 800 000.

Die Hyperglobulie äußerte sich konstant, wie schon erwähn wurde in 16 Fällen und fehlte nur bei 5 Tieren, welche ebenfalls seitens der Temperatur und bei der eingehenden Untersuchung scheinbar keine besonderen krankhaften Alterationen aufwiesen. Ich werde indes auf die wahrscheinlichen Ursachen dieser negativen Resultate später zurückkommen, da ich sie zum Gegenstande neuer Untersuchungen machte.

Quantitative Veränderungen in der Zahl der Leukocyten.

Die Untersuchung, welche an denselben 21 Tieren gemacht wurde, ergab sogleich in den ersten 6 Stunden nach der Einspritzung von aktivem homogenen oder heterogenen Serum Hyperleukocytose; aber schon nach 24 Stunden begann die Zahl der Leukocyten abzunehmen und kehrte nach 2 oder 3 Tagen zur Norm zurück.

Einige Fälle seien hier angeführt.

1. Hund — eingespritzt 10 ccm aktiven Hundeserums, vor der Injektion Leukocyten: 8400 — nach 6 Stunden 13400 — nach 24 Stunden 10200 — nach 48 Stunden 9200.

2. Hund — eingespritzt 10 ccm aktiven Hundeserums — vor der Injektion Leukocyten: 7600 — nach 24 Stunden 8800 — nach 48 Stunden 7500.

3. Kaninchen — eingespritzt 6 ccm aktiven Hundeserums — vor der Injektion Leukocyten: 6600 — nach 16 Stunden 8000 — nach 48 Stunden 5400.

Zur Vervollständigung meiner Beobachtungen prüfte ich bei 6 Tieren (Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen) die hämatopoëtische Wirkung des normalen Serums und konnte feststellen, daß sowohl die Einspritzung mit homogenem als auch mit heterogenem Serum niemals eine Vermehrung, sondern eher eine Verminderung der Zahl der Erythrocyten und weißen Blutkörperchen zur Folge hatte, besonders bei Verwendung von heterogenem Serum.

Es geht mithin aus der Reihe dieser meiner ersten Untersuchungen hervor, daß die Sera von Tieren, die zuvor durch einen starken Aderlaß anämisch gemacht worden waren, fähig sind, bedeutende und fortschreitende Hyperglobulie und leichte und vorübergehende Leukocytose zu erzeugen, wenn sie normalen Tieren eingespritzt werden.

Versuche an Tieren, die durch Blutentziehung anämisiert worden waren.

4 Kaninchen und 4 Hunden, denen ich aus der Karotis eine beträchtliche, dem Gewichte des Tieres entsprechende und mit seinem Leben verträgliche Quantität Blut entzogen hatte, spritzte ich 24 bis 48 Stunden nach dem Aderlaß aktive Sera von Hunden und Kaninchen ein.

Keines dieser 8 Tiere wies eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen auf, wie es bei den gesunden Tieren der Fall war; die Zahl der Erythrocyten wurde sogar in den der Einspritzung folgenden 2—3 Tagen geringer und näherte sich hierauf wieder innerhalb 7—12 Tagen der Norm, wodurch nahezu die numerischen Unterschiede in den bei den Kontrolltieren gefundenen Erythrocyten ausgeglichen wurden.

Nichtsdestoweniger beobachtete ich bei 2 Kaninchen und 1 Hunde, welche wiederum mit aktiven Sera am 8., 9. oder 10. Tage nach dem Aderlasse eingespritzt wurden, 24—48 Stunden nach der Einspritzung eine bedeutende Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, welche die in den vorausgegangenen Tagen beobachtete um 1 Million übertraf.

Folgende Tabelle diene zur Erläuterung.

Tabelle A.

I.

26. XI. (1910) Kaninchen von 2 kg Gewicht. Erythrocyten: 5700000.
Blutentziehung: 30 ccm — Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
27. XI. Erythrocyten: 4300000.
Einspritzung von 6 ccm aktivem Kaninchenserum.
28. XI. Erythrocyten: 3600000.
29. XI. „ 4500000.
2. XII. „ 4850000.
5. XII. „ 4000000.
Einspritzung von 7 ccm aktivem Kaninchenserum.
6. XII. Erythrocyten: 6400000.

25. XI. Kontrollkaninchen von 2 kg Gewicht. Erythrocyten: 4800000.
Blutentziehung: 30 ccm.
26. XI. Erythrocyten: 3600000.
28. XI. „ 3700000.
29. XI. „ 3400000.
2. XII. „ 5350000.
7. XII. „ 5100000.
12. XII. „ 5400000.

II.

26. XI. Kaninchen von 2 kg Gewicht. Erythrocyten 5500000. Aderlaß an der Karotis von 30 ccm — Einspritzung nach 8 Stunden mit aktivem Kaninchenserum.
28. XI. Erythrocyten: 4500000.
30. XI. „ 3900000.
2. XII. „ 3600000.
4. XII. „ 3400000.
Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
6. XII. Erythrocyten: 6400000.

III.

27. XII. Hund mittlerer Größe. Erythrocyten: 8 000 000. Blutentziehung an der Karotis von 300 ccm.
9. XII. Einspritzung mit 10 ccm aktivem Hundeserum.
Erythrocyten: 4 300 000.
11. XII. „ 4 800 000.
16. XII. „ 4 400 000.
18. XII. Einspritzung mit 10 ccm aktivem Hundeserum.
Erythrocyten: 5 200 000.
20. XII. „ 6 800 000.

8. XII. Kontrollhund. Erythrocyten: 8 200 000. Aderlaß von 270 ccm.
10. XII. Erythrocyten: 5 600 000.
13. XII. „ 5 500 000.
16. XII. „ 5 300 000.
21. XII. „ 5 400 000.
27. XII. „ 7 200 000.

Aus den Daten dieser zweiten Versuchsreihe geht hervor, daß bei akuten Anämien infolge reichlicher Blutentziehung das Serum von Carnot keinerlei hämatopoëtische Wirkung zu einem Zeitpunkte entfaltet, in welchem der Hämoglobingehalt in Abnahme begriffen ist; die Reaktion tritt jedoch deutlich hervor, wenn zu einem Zeitpunkte eingespritzt wird, in welchem schon ein Regenerationsprozeß begonnen hatte.

Diese Resultate vereinen gewissermaßen die verschiedenen Meinungen über den hämatopoëtischen Wert des Serums von Tieren, denen kurz vorher Blut entzogen wurde. Während die französischen Autoren, wie schon erwähnt wurde, in den aktiven Sera ein Mittel zu erfolgreicher Behandlung bei den symptomatischen Anämien sehen, verneinen Morawitz und Gerhardt diese Eigenschaft. Es kann nun vermutet werden, daß die von Carnot, Sonneville und Minet, von Delearde und Paquet berichteten Fälle zu einem Zeitpunkte der Krankheit in Behandlung gelangten, in dem schon normalerweise ein Wiederherstellungsprozeß begonnen und deshalb durch die Einspritzungen aktiven Serums nur die hämatopoëtische Tätigkeit beschleunigt und vermehrt worden sei. Bei den von Gerhardt auf dem XXVII. medizinischen Kongresse in Wiesbaden vorgebrachten Fällen von Morawitz hatten dagegen die Einspritzungen aktiven Serums keine Wirkung, da sie vielleicht während des akuten Stadiums der Anämie gemacht wurden. Über die Frage ein entscheidendes Urteil zu geben, ist indes sehr schwer, denn die von den französischen Autoren veröffentlichten Fälle sind nicht ausführlich genug berichtet, und die Fälle von Morawitz überhaupt nicht publiziert.

Die Zahl der veröffentlichten klinischen Fälle ist noch zu klein, um eine richtige Schätzung des therapeutischen Wertes des Serums Carnot zu ermöglichen, dennoch gestatten meine experimentellen Untersuchungen die Schlußfolge, daß bei den akuten Anämien nach starkem Blutverluste das besagte Serum keine hämatopoëtische Wirkung, weder eine rasche noch eine kräftige entfaltet.

Ich wollte deshalb das Verhalten des aktiven Serums bei Formen von Anämien studieren, die auf anderen ätiologischen Momenten als der Blutentziehung beruhen und zwar bei Vergiftungsanämie, bei Infektionsanämie und beim Hungern.

Versuche an Tieren, die mit Phenylhydrazin anämisch gemacht worden waren.

Bekanntlich können einige Substanzen, wenn sie in den Organismus eingespritzt werden, eine rasche Zerstörung der roten Blutkörperchen hervorbringen. Unter denselben waren besonders das Nitrobenzol, Chlorhydratphenylhydrazin, Pyrogallol und Hydroxylamin Gegenstand zahlreicher und verschiedener experimenteller Versuche.

Es sind mir jedoch keine speziellen Studien bekannt über das Blutserum (in Beziehung auf die Regeneration) von Tieren, denen solche Gifte eingeführt worden waren, mit Ausnahme einiger Versuche mit lackiertem Blute.

Nachdem Inagaki, Morawitz, Ritz, Itami, feststellten, daß bei den Anämien infolge Einspritzung von Phenylhydrazin der Wiederherstellungsprozeß rascher zustande kommt als bei den Anämien durch Blutentziehung wurde angenommen, daß die Ursache im Fortbestehen alterierten Blutes im Kreislauf oder im Organismus zu suchen sei. Von diesem Gesichtspunkte aus stellte sich Itami die Frage, ob die Zerstörung oder die Absorption alterierten Blutes einen Einfluß auf die Wiederherstellung des Blutes bei den zur Ader gelassenen Tieren habe. Zu diesem Zwecke injizierte er 13 durch ein- oder mehrmalige Blutentziehungen anämisch gemachten Kaninchen lackartiges Blut mit sterilisiertem Wasser intraperitoneal.

Die Resultate bewiesen, daß Injektionen mit lackiertem Blute auf die Blutregeneration einwirken, da der Hämoglobingehalt bei den durch Aderlaß anämisch gemachten Tieren in kürzerer Zeit zur Norm zurückkehrt als bei den Kontrollkaninchen.

Bei meinen Versuchen wollte ich die Wirkung des Serums Carnot auf die durch Phenylhydrazin anämisch gemachten Tiere, dann das Serum der letzteren auf gesunde und wiederum auf durch Phenylhydrazin anämisch gemachte Tiere, studieren.

In 6 durch wiederholte Einspritzungen von Phenylhydrazin (1proz. Lösung) anämisch gemachte Meerschweinchen injizierte ich sowohl während der Periode ausgesprochener Hypoglobulie sowie auch während des einsetzenden normalen Regenerationsprozesses Sera der Kaninchen, denen vorher Blut entzogen worden war.

Bei allen 6 Tieren blieb die Wirkung des aktiven Serums vollständig aus, und es war nur bei einigen eine leichte Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen zu beobachten, als sie am 7. oder 8. Tage des Versuches eingespritzt wurden.

Dieselben negativen Resultate erhielt ich bei zwei anderen Meerschweinchen, die durch Phenylhydrazin anämisch gemacht worden waren, aber denen Serum von Kaninchen, die gleichfalls durch Phenylhydrazinbehandlung in anämischem Zustande sich befanden, injiziert worden war. Dieses Serum erwies sich jedoch sehr wirksam bei 3 gesunden Meerschweinchen, indem es bedeutende Hypoglobulie 24 Stunden nach der Einspritzung hervorrief.

Tabelle B.

I.

	14. XII.	Meerschweinchen. Erythrocyten: 4 500 000. Einspritzung mit 1 ccm einprozentiger Phenylhydrazinlösung.
II.	16. XII.	Erythrocyten: 3 900 000.
IV.	18. XII.	Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
V.	19. XII.	Erythrocyten: 3 700 000.
VII.	21. XII.	„ 4 300 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
VIII.	22. XII.	Erythrocyten: 3 800 000.

II.

	15. XII.	Meerschweinchen. Erythrocyten: 5 400 000. Einspritzung von $1\,^1/_2$ ccm einprozentiger Phenylhydrazinlösung.
II.	17. XII.	Erythrocyten: 4 000 000.
III.	18. XII.	Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
IV.	19. XII.	Erythrocyten: 4 100 000.
VI.	21. XII.	„ 5 100 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
VII.	22. XII.	Erythrocyten: 3 200 000.
XI.	26. XII.	„ 5 400 000.
XII.	27. XII.	Einspritzung von 6 ccm aktivem Kaninchenserum.
XIII.	28. XII.	Erythrocyten: 5 400 000.

III.

	15. XII.	Meerschweinchen. Erythrocyten: 5 600 000. Einspritzung mit 1 ccm einprozentiger Phenylhydrazinlösung.
	17. XII.	Erythrocyten: 5 000 000.

18. XII. Einspritzung mit 1 ccm Phenylhydrazin.
19. XII. Erythrocyten: 5 000 000.
21. XII. Einspritzung von $2^1/_2$ ccm Phenylhydrazinlösung.
XIII. 28. XII. Erythrocyten: 4 100 000. Einspritzung mit dem Serum eines mittels Phenylhydrazin anämisierten Kaninchens.
XIV. 29. XII. Erythrocyten: 5 200 000.

IV.

4. IV. Meerschweinchen. Erythrocyten: 6 000 000. Einspritzung mit 1 ccm Phenylhydrazinlösung.
5. IV. idem.
6. IV. Erythrocyten: 3 500 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
8. IV. Erythrocyten: 3 800 000.
VIII. 12. IV. „ 3 500 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
13. IV. Erythrocyten: 4 200 000.
19. IV. „ 4 800 000.

A.

23. XII. Meerschweinchen. Erythrocyten: 4 400 000. Einspritzung mit 4 ccm Serum eines mittels Phenylhydrazin anämisierten Kaninchens.
24. XII. Erythrocyten: 6 000 000.

B.

26. XII. Meerschweinchen. Erythrocyten: 6 000 000. Einspritzung von 6 ccm Serum eines mittels Phenylhydrazin anämisierten Kaninchens.
27. XII. Erythrocyten: 7 300 000.

Aus diesen Versuchen erhellt, daß die aktiven Sera sich bei Vergiftungsanämie ebenso verhalten wie bei der Anämie durch Aderlässe und daß bei den gesunden Tieren die Wirkung des Serums von Tieren, die mit Phenylhydrazin anämisch gemacht wurden, gleich jener des Serums Carnot ist.

Diese gleiche Verhaltungsweise der verschiedenen Arten von Sera fällt um so mehr auf, als der Aderlaß und die Phenylhydrazininjektionen unter sich wohl differenzierte Formen von Anämie auslösen und zwar nicht allein vom ätiologischen Gesichtspunkte aus, sondern auch vom pathologisch-anatomischen, wie dies Domarus, Blumenthal und Morawitz, Reckzeh, Meyer, Heineke u. a. bewiesen.

Versuche an infizierten Tieren.

Die Mitteilungen von Bezzolo, Mouisset, Brugnola, Vaquez und Esmein, Ribadeau, Dumas und Poisot, Grawitz, Curschmann, Cicaterri, Gerhardt u. a. haben gezeigt, daß zahlreiche Arten pathogener Mikroorganismen wie Bact. coli, Bac. Eberth, Staphylokokkus, Streptokokkus, Bac. Koch, Microc. tetragenus und manchmal auch gemischte Infektion die Ursache nicht nur der chronischen sondern auch der akuten Anämien sein können.

Bei meinen Versuchen glaubte ich der Hervorrufung akuter infektiöser Anämien entbehren zu können, und es schien mir genügend, die Wirkung des aktiven Serums im Verlaufe der Infektionen zu beobachten.

Wie schon erwähnt, zeigten 5 von 21 anscheinend gesunden Tiere bei Einspritzung mit aktiven Sera keine Hyperglobulie. Bei genauer Untersuchung glaubte ich die Ursache davon zwei besonderen Umständen zuschreiben zu können: drei gesunden Hunden waren Sera von Hunden injiziert worden, welche Eiterungen am Halse infolge des Aderlasses aufwiesen; von 2 Kaninchen, welche ebenfalls Einspritzungen mit aktivem Sera gesunder Tiere erhielten, zeigten eines bei der Autopsie mehrfache Leberabszesse und das andere eitrige Otitis.

Von diesem Gesichtspunkte aus leitete ich eine doppelte Versuchsreihe ein:

1. Tieren, die mit verschiedenen Mikrobenkulturen infiziert worden waren, spritzte ich aktive Sera gesunder Tiere ein.

2. Gesunden Tieren injizierte ich Sera von Tieren, die ich einer Vorbehandlung mit Aderlaß und Infektion unterzogen hatte.

Die Versuche wurden an 23 Tieren (teils Hunden, teils Kaninchen und Meerschweinchen) ausgeführt, und als Infektionsagens benützte ich folgende pathogene Mikroorganismen: Bact. coli, Bac. Eberth, Bac. pyocyan., Bac. anthr., Bac. Koch, Staphylokokkus und Diphtherietoxine.

Bei jedem Tiere stellte ich die Zahl der Erythrocyten und der weißen Blutkörperchen zu verschiedenen Zeitpunkten fest: beim Beginne des Versuches an den gesunden Tieren, bei den kranken Tieren 24 Stunden nach der Infektion und in den folgenden Tagen nach der Einspritzung mit aktivem Serum. Die sämtlichen Resultate dieser doppelten Versuchsreihe waren die gleichen, unabhängig, davon ob die verschiedenen Kulturen abgeschwächt oder virulent waren. Weder die infizierten Tiere, die mit aktivem Serum behandelt waren, noch die gesunden, denen Serum der infizierten und anämisch gemachten Tieren injiziert wurde, wiesen Hyperglobulie auf.

Nur die mit Diphtherietoxin behandelten Tiere zeigten eine leichte Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen in den ersten 24 Stunden nach der Injektion, aber die betreffende Zahl blieb sich dann auch bei der Einspritzung aktiven Serums gleich.

Was die quantitative Prüfung der Leukocyten anbelangt, zeigte ihre Zahl Modifikationen, die mit dem infizierenden Agens im Zusammenhang standen, aber sie wurde in keiner Weise durch die Wirkung des Serums beeinflußt. So trat eine Hyperleukocytose auf in den Fällen von Infektion mit Mikroorganismen von positiver Chemotaxis, und eine Hypoleukocytose in den Tieren, welche mit dem Bac. typhi und dem Bac. pyocyan. eingespritzt worden waren (Kaninchen und Meerschweinchen).

Tabelle C.

I.

4. II. Meerschweinchen. Gewicht 410 g. Weiße Blutkörperchen 4400. Erythrocyten 7 000 000. Einspritzung mit 1 ccm einer 24 stündigen Kultur von Staphylokokkus pyogenes aureus.
5. II. Weiße 9400. Rote 5 000 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
6. II. Weiße 6600. Rote 4 800 000.
9. II. Weiße 5000. Rote 5 000 000. Das Tier befindet sich anscheinend in gutem Zustande. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
10. II. Weiße 6800. Rote 4 900 000. Das Tier überwindet die Infektion.

II.

4. II. Meerschweinchen. Gewicht 380 g. Weiße 4800. Rote 5 400 000. Einspritzung 1/2 ccm einer 48 stündigen Pyocyaneuskultur.
5. II. Rote 5 200 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
6. II. Weiße 1600. Rote 4 000 000.
7. II. Tot.

III.

17. III. Meerschweinchen. Gewicht 430 g. Weiße 6000. Rote 7 500 000. Einspritzung mit 1 ccm einer 6 tägigen Bouillonkultur des Pyocyaneus.
18. III. Weiße 3800. Rote 5 400 000. Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
19. III. Weiße 3800. Rote 5 100 000.
21. III. Weiße 10 200. Rote 4 800 000.
28. III. Gewicht 280 g. Weiße 9400. Rote 5 000 000. Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
29. III. Rote 4 300 000.
30. III. Tot.

IV.

18. III. Meerschweinchen. Gewicht 330 g. Weiße 6400. Rote 5 000 000. Einspritzung mit 0,5 ccm Bouillonkultur des bac. typhi.
19. III. Weiße 3500. Rote 6 200 000. Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
20. III. Weiße 2900. Rote 4 600 000.
23. III. Tot.

V.

31. III. Meerschweinchen. Gewicht 350 g. Weiße 4400. Rote 5 000 000. Endoperitoneale Einspritzung mit 1 ccm Emulsion des B. Koch.
2. IV. Weiße 7400. Rote 4 800 000. Einspritzung mit 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
Rote 4 800 000.
Das Tier stirbt 23 Tage nach der Einspritzung.

VI.

10. III. Meerschweinchen. Gewicht 425 g. Weiße 4800. Rote 5 300 000. Einspritzung von 0,05 Diphtheriegift.
11. III. Weiße 14 000. Rote 6 000 000. Einspritzung von 5 ccm aktivem Kaninchenserum.
12. III. Rote 6 100 000.
14. III. Tot.

VII.

19. III. Hund mittlerer Größe. Weiße 9000. Rote 8 100 000. Einspritzung mit 4 ccm einer 48 stündigen Pyocyaneuskultur.
20. III. Temperatur 41°. Weiße 29 600. Rote 8 200 000. Einspritzung mit 10 ccm aktivem Hundeserum.
21. III. Weiße 24 000. Rote 8 100 000.
22. III. Temperatur 39,8°. Weiße 13 600. Rote 8 000 000.
Der Hund übersteht die Infektion.

VIII.

30. I. Kaninchen. Gewicht 3350 g. Weiße 7200. Rote 5 400 000. Einspritzung mit 10 ccm Serum eines vorher anämisierten und mit 1 ccm Pyocyaneuskultur infizierten Kaninchens.
31. I. Weiße 14 800. Rote 5 000 000.

IX.

4. III. Kaninchen. Weiße 6800. Rote 6 800 000. Einspritzung mit dem Serum eines vorher anämisierten Kaninchens, das von zahlreichen Leberabszessen affiziert war.
5. III. Weiße 10 000. Rote 6 100 000.
11. III. Weiße 7600. Rote 5 800 000. Einspritzung mit aktivem Serum eines gesunden Kaninchens.
12. III. Weiße 4400. Rote 7 200 000.

X.

26. III. Junger Hund. Weiße 9800. Rote 7 400 000. Einspritzung von 10 ccm Serum eines vorher anämisierten und mit Kulturen des Staphylokokkus pyogenes aureus infizierten Hundes.
27. I. Weiße 17 400. Rote 6 200 000.

Aus meinen Beobachtungen ergeben sich zwei Tatsachen: 1. Die hämatopoetische Wirkung des aktiven Serums wird aufgehoben, wenn es infizierten Tieren eingespritzt wird.

2. Die Infektion hindert, daß das Serum der Tiere, denen zuvor Blut entzogen wurde, seine hämatopoëtische Wirkung in gesunden Tieren entfalte.

Dieses besondere Verhalten des aktiven Serums gegenüber einer Infektion ist vielleicht die Erklärung des schweren fortschreitenden Verlaufes einiger Anämien septischen Ursprungs, indem die hämatopoëtische Wirkung, die sich normal in den Sera anämisch gemachter (nicht infizierter) Tiere geltend macht, einfach nicht eintritt.

Die Tatsache, daß die Komplikation bei einer Infektion die Wirkung des aktiven Serums aufhebt, läßt wie schon gesagt, vermuten, daß auch die ungleichen Resultate, die bei der Behandlung der Anämien mit Transfusion von Morawitz, Weber, Chan, Tabor, Schultz u. a. erhalten wurden, nicht von individuellen Verschiedenheiten abhingen, wie die erwähnten Autoren annehmen, sondern daß vielmehr diese Divergenzen in Beziehung zu Komplikationen zu bringen seien, die den anämischen Prozeß begleiten und wahrscheinlich infektiöser Natur sind.

Versuche an Tieren, die dem Hunger unterzogen wurden.

Zuletzt wollte ich die Wirkung des Serums bei den Tieren prüfen, welche längere Zeit hungerten, da schon von alters her dieser Faktor als eines der ätiologischen Momente der Anämie betrachtet wurde.

Unter den zahlreichen Studien über dieses Argument, welches die Physiologen wie die Pathologen gleich interessierte, will ich nur die experimentellen Arbeiten von Nasse und von Pannun und jene anführen, die von Senator, F. Müller und von Luciani über die sogenannten Hungerkünstler veröffentlicht wurden.

Aus den gesamten Studien und besonders aus den Beobachtungen von Pannun erhellt, daß bei völliger Inanition die Gesamtquantität des Blutes sich der Verringerung des Körpers entsprechend verhält, so daß also auch das Blut atrophisch wird und daß ferner die Anämie auftritt, wenn die Inanition aufgehört hat; ein Beweis, daß die Regeneration des Blutes nicht gleichen Schritt hält mit der Wiederherstellung des normalen Zustandes.

Über die Modifikationen, welche im Blute bei ungenügender Ernährung oder bei einer zur Erzeugung der nötigen Wärme ungeeigneten Nahrung stattfinden, wurden in neuerer Zeit Forschungen angestellt; die Arbeiten von v. Hößlin und von Grawitz über Versuche an Menschen sind klassisch. Obwohl v. Hößlin annimmt, daß

bei ungenügender Ernährung das Blut fast unverändert bleibt, gibt er doch zu, daß in diesem Zustande die Blutregeneration sehr langsam vor sich geht, wenn durch irgend eine zufällige Ursache rote Blutkörperchen zerstört worden sind.

Grawitz stellt dagegen spezielle Alterationen im Serum des Blutes von Personen fest, die einer schlechten Ernährung ausgesetz waren; solche Zustände sind vorbereitend zur Anämie.

Angenommen, daß Hungern oder unzureichende Ernährung die Ursache von Anämien seien, ist es doch sehr schwer, deren Grad mittels der gewöhnlichen Methode der Berechnung der roten Blutkörperchen festzustellen. Es wurde demnach sowohl beim Hungern wie bei anderen Krankheitsformen anämischen Charakters gesucht, den Zustand des Blutes durch Messung der Gesamtquantität mittels verschiedener Methoden zu bestimmen. Hinsichtlich des Hungerns jedoch sind die Untersuchungen bis jetzt sehr spärlich.

Nelson beobachtete an 2 Hunden mittels der Methode von Welcker eine Verringerung der Blutmasse während des Hungerns und nach Verabreichung von Nahrung eine Vermehrung derselben, die von Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Körpergewichtes begleitet war. Die Beobachtungen Nelsons über die Vermehrung der Erythrocyten steht im Widerspruche mit den von Grawitz und Kieseritzk erhaltenen Resultaten. Diese Autoren beobachteten eine Verdickung des Blutes während der Hungerperiode und Verdünnung desselben nach Verabreichung von Nahrung.

Bei meinen Versuchen beabsichtige ich vor allem diese Frage aufzuklären; ich prüfte daher die Zahl der roten Blutkörperchen vor, während und nach der Hungerperiode.

Bei zwei Kaninchen und zwei Meerschweinchen, die ich 4 Tage nacheinander hungern ließ, konnte ich, und zwar besonders bei den Kaninchen, eine Vermehrung der Erythrocyten beobachten; diese Vermehrung hielt jedoch mit der Verabreichung der Nahrung inne, und die Prüfungen des Blutes am 4., 7., 10. Tage nach dem Hungern ergaben eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen im Vergleiche zu jener, welche die Tiere am Anfange des Versuches aufwiesen.

In einem Kaninchen z. B. fanden sich 6 Millionen Erythrocyten; am 4. Tage des Hungerns wies das Tier deren 10 auf, und nach Nahrungsaufnahme 4 600 000.

Diese numerischen Unterschiede waren jedoch bei den anderen Tieren weniger ausgesprochen.

Nachdem die numerischen Verschiedenheiten der Erythrocyten während und nach dem Hungern festgestellt waren, forschte ich nach den eventuellen Modifikationen infolge Einspritzungen von Sera der hungernden Tiere in gesunde Tiere und in Tiere, die schon einem längeren Hungern unterzogen worden waren und seit vier Tagen wieder Nahrung zu sich genommen hatten, d. h. also während der Periode der Blutverdünnung.

Bei den vier gesunden Meerschweinchen, denen 5 ccm Serum von Kaninchen eingespritzt wurde, die seit 3 Tagen gehungert haben, beobachtete ich ausgesprochene Hyperglobulie in den ersten 24 Stunden nach der Einspritzung, während die Injektionen desselben Serums den numerischen Gehalt der Erythrocyten bei den 2 Kaninchen und den 2 Meerschweinchen, welche seit 4 Tagen hungerten, in keiner Weise veränderten.

Diese Versuche beweisen, daß die Sera hungernder Tiere sich ebenso verhalten, wie die Sera der durch Aderlaß oder Phenylhydrazin anämisch gemachten Tiere, und machen es glaublich, daß die Inanition zu den ätiologischen Momenten der Anämie zu zählen ist.

Es ist wahrscheinlich, daß die Sera von Tieren mit geschwächter Widerstandskraft (wie z. B. bei großer Ermüdung) oder von Tieren, die von Krankheiten mit begleitenden Alterationen der Blutsbeschaffenheit befallen sind — Infektionen ausgenommen — die gleichen Erscheinungen aufweisen können.

Die Gesamtheit meiner Untersuchungen gipfelt in dem Punkte, daß die Wirkung der aktiven Sera nur bei gesunden Tieren hervortritt und bei den verschiedenen Formen der experimentellen Anämie sowie bei den Infektionen vermißt wird. Diese Erscheinung bewog mich zu erforschen, welches die Wirkung des Serums gesunder, vorher mit aktivem Serum (d. h. in voller hämatopoëtischer Phase) behandelter Tiere bei gesunden oder anämisch gemachten oder infizierten Tieren sei.

Die Resultate aus diesen Versuchen an 7 Kaninchen waren die folgenden:

Bei 2 gesunden Tieren beobachtete ich 24 Stunden nach der Einspritzung eine Vermehrung von mehr als zwei Millionen. — Bei drei Kaninchen, die durch eine bedeutende Blutentziehung anämisch gemacht wurden und 2—3 Tage nach dem Aderlaß (also in voller Blutkrise) injiziert worden waren, bemerkte ich 24 Stunden nach der Injektion eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, welche allmählich in den folgenden Tagen anstieg. Diese Erscheinung konnte ich bei den einfachen Einspritzungen mit Serum Carnot nicht wahrnehmen.

Zwei vorher mit Kulturen des Bac. pyocyan. infizierte Kaninchen zeigten nach der Injektion keine Vermehrung der Erythrocyten.

Diese Daten zeigen klar, daß die Wirkung des Serums gesunder vorher mit aktiven Sera behandelter Tiere viel bedeutender ist als die des Serums Carnot; jedoch bleibt sie, ebenfalls wie bei der Behandlung mit Serum von Carnot, ohne Resultate bei einer Infektion.

Von den zahlreichen Versuchstieren starben 3 Meerschweinchen in den ersten 18 Stunden infolge der Injektionen von aktiven Sera aus Kaninchen, ich glaube, daß die Todesfälle mit großer Wahrscheinlichkeit Erscheinungen von Anaphylaxie zuzuschreiben seien.

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse geht aus meinen Untersuchungen hervor:

Serum, welches Tieren 24 Stunden nach reichlicher Blutentziehung entnommen wurde, oder solchen, welche längerem Hungern unterzogen worden waren, oder anämisch mit Phenylhydrazin gemacht wurden, besitzt die Eigenschaft, die Zahl der roten Blutkörperchen zu vermehren, wenn es gesunden Tieren eingespritzt wird; diese Eigenschaft wird jedoch vermißt, wenn das erwähnte Serum Tieren eingespritzt wird, die durch Blutentziehung oder durch Phenylhydrazin oder Hungern anämisch geworden waren, und dieser Zustand dauert so lange an, bis auf natürliche Weise ein Wiederherstellungsprozeß eintritt.

Es läßt sich daher folgern, daß das Serum anämischer Tiere eine hämatopoetische Tätigkeit nur erwirbt, wenn dasselbe sich mit dem normalen Serum intra vitam verbindet. Die Probe dieser Tatsache wird durch die Beobachtung gegeben, daß das Serum gesunder, vorher mit aktivem Serum injizierter Tiere die Fähigkeit besitzt, die Erythrocyten zu vermehren, ob es gesunden oder anämisch gemachten Tieren eingespritzt wird.

Wie sind diese Erscheinungen zu deuten? Sind sie der Produktion einer neuen Substanz zuzuschreiben, die im Serum der anämisch gemachten Tiere erzeugt wird oder vielmehr der Steigerung einer Tätigkeit, die sich normal im Organismus entfaltet?

Nach Carnot und Deflandre handelt es sich um die Bildung einer eigentümlichen Substanz, der *Hämopoietine,* im Serum von Tieren, denen Blut entzogen wurde. Diese Substanz ist nach den Autoren fähig, die Hämatopoese anzuregen, wenn sie anderen Tieren eingespritzt wird. Sie ist eine Varietät der Cytopoetina, die bei 55^0 zerstört wird und sich in kleinen Quantitäten auch bei normalem Zustande vorfindet. Die Hämopoietine nimmt — immer nach den er-

wähnten Autoren — ihren Ursprung vom Knochenmark, oder sie heftet sich sekundär infolge ihrer elektiven Affinität an das Markgewebe, auf welches sie einwirken soll.

Molon und Tanfani glauben dagegen auf Grund ihrer Versuche in vitro, daß die hämatopoetische Tätigkeit des aktiven Serums nicht der Erzeugung einer neuen Substanz zuzuschreiben sei, sondern daß sie in Beziehung zum höheren hämolytischen Vermögen stehe, welches in dem Serum von Tieren beobachtet wird, denen vorher Blut entzogen wurde, im Vergleiche zu dem Vermögen des normalen Serums.

Es ist allerdings schwer zu begreifen, wie ein heterogenes Serum, das an und für sich hämolytisch ist, Wirkungen hervorbringen kann, welche diametral jenen des Serums desselben Tieres sind entgegengesetzt und zwar durch die Tatsache allein, daß es nach dem Aderlasse höheres hämolytisches Vermögen erworben habe.

Wie aus den Versuchen von Galbarini, Magnanini, Carnot und den meinigen hervorgeht, löst das heterogene Serum, so sehr es auch seiner Natur nach hämolytisch sei, bei Einspritzung desselben in ein gesundes Tier dennoch keine Vermehrung der roten Blutkörperchen aus, sondern eher eine Verminderung, während eine bedeutende Vermehrung der Erythrocyten eintritt, wenn man das Serum desselben Tieres einspritzt und diesem 24 Stunden zuvor Blut entzieht.

Überdies konnte Sacerdotti bei seinen zahlreichen Versuchen feststellen, daß das hämolytische Vermögen des für die Meerschweinchenerythrocyten von Natur aus hämolytischen Kaninchenserums sich vor oder nach einem reichlichen Aderlaß ganz gleich bleibt.

Nun geht aus meinen Versuchen hervor, daß das normale Kaninchenserum keine hämatopoetische Wirkung bei dem Meerschweinchen entfaltet, während dieselbe bei Anwendung von Serum desselben, vorher zur Ader gelassenen Tieres sehr hervortritt.

Da mithin aus diesen Daten die Hämolyse nicht als Ursache der Hyperglobulie bei den mit aktivem Serum injizierten Tieren herangezogen werden kann, so muß man suchen, ob sich unter den vielen biochemischen Veränderungen, welche bei dem klinischen und experimentellen Verlaufe der Anämie beobachtet wurden, Faktoren befinden, fähig die Hämatopoësie hervorzurufen. Es kann unter diesen vielleicht die bedeutende Sauerstoffarmut des Blutes anämisch gemachter Tiere in Betracht gezogen werden, wie Itami, Morawitz und Pratt beobachteten, da auch die lokale oder allgemeine Sauerstoffverminderung die Tätigkeit der hämatopoëtischen Organe anregt. Hierüber zu urteilen fehlt mir indes die Erfahrung aus eigenen Versuchen.

Als Hypothese scheint mir für jetzt die Carnots zur Erklärung der Erscheinungen infolge der Wirkung des aktiven Serums am besten geeignete zu sein, obwohl sie teilweise die Auffassung des funktionellen Verhaltens der *Hämopoietine* verändert.

Wenn dem Umstande Rechnung getragen wird, daß das Serum der anämisierten Tiere nur hämatopoëtisch bei Einspritzung in gesunde Tiere wirkt, und daß bei anämisierten Tieren eine rasche Vermehrung der roten Blutkörperchen nur durch Einspritzung von Serum gesunder, vorher mit aktivem Serum injizierter Tiere erlangt werden kann, so läßt sich nach meinen Beobachtungen unter Zugrundelegung der Theorie Ehrlichs vermuten, daß

1. die Hämopoietine vorher im Organismus im Zustande der Sättigung besteht und den physiologischen Verbrauch der roten Blutkörperchen ergänzt;

2. daß der Organismus auf reichliche Blutverluste oder Blutzerstörungen reagiert, indem er die Produktion der Hämopoietine vermehrt, die in kleiner Quantität in das Serum übertritt;

3. daß die in dem Serum anämisch gemachter Tiere enthaltene Hämopoietine, wenn sie einem gesunden Tiere eingespritzt wird, bedeutend zunimmt, da sie die Rezeptoren schon normal gesättigt vorfindet und so in abnormer Weise die hämatopoëtischen Organe anregt;

4. daß das Serum gesunder Tiere, die mit aktivem, Hämopoietine im Überflusse enthaltendem Serum eingespritzt werden, seine hämatopoëtische Wirkung auch auf die anämisch gemachten Tiere ausübt.

Schließlich folgt aus meinen Versuchen, daß während eines Infektionsprozesses die hämatopoëtische Wirkung des aktiven Serums vernichtet wird, da ich festzustellen vermochte, daß das Serum vorher anämisch gemachter, aber infizierter Tiere keine Hyperglobulie erzeugt, wenn es gesunden Tieren eingespritzt wird; daß ferner die Vermehrung der roten Blutkörperchen ebenfalls bei den infizierten Tieren fehlt, wenn sie mit aktivem Serum eingespritzt werden, das von gesunden oder von gesunden, vorher mit aktivem Serum injizierten Tieren stammt.

Dieses Ausbleiben der Wirkung fand ich konstant bei allen Infektionsprozessen, wenn sie auch abgeschwächt waren, so daß dasselbe den Wert einer wirklichen biologischen Reaktion darstellt und allenfalls auf dem klinischen Felde seine Nutzanwendung finden kann.

Es bleibt noch übrig, zu sehen, ob das Fehlen der Wirkung nur bei den Infektionsprozessen und nicht auch bei anderen Krankheits-

formen festgestellt werden kann; weitere Untersuchungen werden diese wichtige Frage näher aufzuklären vermögen.

Vom praktischen Standpunkte aus können die Einspritzungen mit Serum Carnot wie überhaupt mit Serum anämisch gemachter Tiere einen leichten therapeutischen Vorteil bei der Behandlung sekundärer Anämien bieten, wenn dieselben während einer Krankheitsperiode gemacht werden, bei welcher schon normalerweise ein Regenerationsprozeß eingeleitet ist. Im Höhestadium dagegen sind Einspritzungen von Serum anzuwenden, das gesunden, vorher mit aktivem Serum injizierten Tieren entnommen wurde, da dessen Wirkung alsdann prompt und erfolgreich ist.

Genova, Februar 1911.

Literaturverzeichnis.

Carnot und Deflandre — Sur l'activité hémopoiétique du serum au cours de la régénération du sang. Académie des Sciences. Séance 27 Août 1906.

Carnot und Deflandre — Sur l'activité hémopoiétique des differents organes au cours de la régénération du sang. Académie des Sciences. Séance 17 Sept. 1906.

Sonneville et Minet — La Semaine Médicale. 24 Août 1907, p. 202.

Deléarde et Paquet — Sérothérapie de la chlorose et de certaines anémies symptomatiques. Echo méd. du Nord. 2 Mai 1909.

Morawitz — angeführt von Itami. Archiv f. experim. Pathologie und Pharm. Bd. 62, p. 104. — Angeführt von Gerhardt.

Gerhardt — XXVII. Kongreß für innere Medizin zu Wiesbaden. Verlag von Bergmann. S. 133.

Inagaki — Zeitschrift für Biologie. Bd. 40, S. 77.

Ritz — Folia haematologica VIII. S. 186.

Itami — Weitere Studien über Blutregeneration. Bd. 62, S. 104.

Itami — Atemvorgänge im Blute und Blutregeneration. Archiv für experim. Pathol. und Pharmak. Bd. 62, S. 93.

Morawitz und Pratt — Einige Beobachtungen bei experimenteller Anämie. Münchner Med. Wochenschr. 1. Sept. 1908, p. 1817.

Bozzolo — Un caso di anemia perniciosa secondaria a colite ulcerativa con setticemia da b. coli. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1897.

Arullani — Anemia perniciosa progressiva da micrococco tetrageno. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche. 1905.

Ribadeau — Dumas et Poisot — Les anémies graves au cours des maladies infectieuses aigües. La Presse Médicale 1907, N. 40.

Curschmann — angeführt von Gerhardt. XXVII. Kongreß in Wiesbaden.

Cicaterri — Contributo clinico allo studio delle anemie gravi di origine infett. Iliva Policlinico Sez. Medica, fasc. 10 1907, p 442.

v. Domarus — Arch. f. experim. Pathol. und Pharmak. 58.

Blumenthal und Morawitz — Deutsches Archiv f. Klin. Med. 9. II.
Reckzeh — Zeitschr. f. Klin. Med. 904. Bd. 54, Heft 3—4, p. 25.
Meyer und Heineke — Deutsches Archiv f. Klin. Med. Bd. 88, Heft 4—6.
v. Stanci — Archiv f. experim. Path. und Pharm. Bd. 60.
Morawitz — Die Behandlung schwerer Anämien mit Bluttransfusion. Münch. Med. Wochenschr. 1907, p. 767.
A. Weber — Deutsches Arch. f. Klin. Med. Bd. XCXVII, p. 165. 1909.
Chan — Sitzung v. 22. Mai 1909, Straßburg.
Schulz — XXVII. Kongreß f. innere Medizin. Wiesbaden, Verlag von Bergmann, p. 139.
Panun — Virchows Archiv. 1864, Bd. 29, p. 241.
Luciani — Trattato di Fisiologia.
v. Hößlin — Münch. Med. Wochenschr. 1890.
Grawitz — Untersuchungen über den Einfluß ungenügender Ernährung. Berl. Klin. Wochenschr. XXXII. N. 48, 1895.
Nelson — Archiv f. experim. Path. und Pharmac. Bd. 60.
Molon und Tanfani — Gazzetta degli Ospedali, 6 Sett. 1908.
Sacerdotti — Archivio per le Scienze mediche. Vol. XXXII, N. 5.

XX.

Aus dem pharmakologischen Institute der Deutschen Universität in Prag. (Vorstand: Professor Dr. Julius Pohl.)

Über die Darmwirkung des Schwefels.

Von

Dr. Theodor Frankl.

Es bedarf einer gewissen Entschuldigung, daß ein durch oftmalige Behandlung banal gewordenes Thema hier nochmals erörtert wird; ohne meine kleine Mitteilung mit allzuviel historischem Beiwerk zu belasten, wird es mir rasch gelingen, durch das Unbefriedigende des derzeit vorliegenden experimentellen Materials die Notwendigkeit neuer Untersuchungen zu beweisen.

Bisher gelten drei Hypothesen über die Schwefelwirkung. Buchheim[1]) und Krause[2]) nehmen an, daß unter der Wirkung der Alkalien im Darme direkt ein alkalisches Schwefelmetall entsteht, welches dann resorbiert und oxydiert wird. Ihre Annahme stützten sie auf die von ihnen ermittelte Tatsache, daß bei gleichzeitigem Einnehmen von Schwefel und kohlensaurem Natron im Harne mehr Schwefelsäure erscheint, als wenn jener allein oder in Öl verteilt in den Magen gebracht wird. Regensburger[3]) widerlegte diese Theorie, indem er nachwies, daß gesättigte Lösungen von kohlensaurem Natron bei 40^0 Celsius aus Schwefel kein Schwefelnatrium zu bilden vermögen und hält es, gestützt auf entsprechende Versuche, für wahrscheinlich, daß in Berührung mit zersetzten, einweißartigen Substanzen der Schwefel in Schwefelwasserstoff übergeht, der teils als Flatus wieder entfernt, zum Teil von den Darmflüssigkeiten imbibiert und zugleich mit denselben resorbiert wird, oder aber als freies Gas durch die Wandungen der Kapillaren in die Blutbahn übertritt.

---

1) Buchheim: Lehrbuch der Arzneimittellehre, 1862, S. 95.
2) Krause: Med. Dissertation. Dorpat 1853.
3) Regensburger: Zeitschrift für Biologie, 12. 479. 1876.

Dieser Theorie schließen sich Stift[1]) und auch Heffter[2]) an. Heffter digerierte extra corpus Fleisch, Hundedarmschleimhaut plus Schwefel und fand, daß sich in diesem Magma H_2S bildete; er nimmt dann an — hier der Sprung vom Gesehenen zum Erschlossenen — daß auch im Darm durch einen eiweißartigen Bestandteil der Darmschleimhaut, der durch Kochen nicht unwirksam wird und den die Magenschleimhaut nicht enthält, SH_2 entsteht.

In jüngster Zeit nimmt nun Konschegg[3]) an, daß bei Eingaben von elementarem Schwefel in den Organismus im Darme selbst eine Oxydation des Schwefels zu Sulfat vor sich geht und sogar eine Synthese von Ätherschwefelsäure stattfindet. Wie aus den folgenden Zeilen hervorgehen wird, nähert er sich unter allen Forschern am ehesten der Lösung unserer Frage, unterließ es jedoch, auf das pharmakologische Problem der Bildung der Schwefelsäure näher einzugehen und auch er nimmt an, daß im Darm der Schwefel „offenbar mit den dortselbst sich zersetzenden Eiweißkörpern Schwefelwasserstoff bildet" (l. c. S. 504).

Es geht aus dieser Zusammenstellung hervor, daß die Gegenwart eines, die Darmtätigkeit anregenden Körpers im Darmlumen, in der Darmwand, bisher nur angenommen, aber nicht erwiesen worden ist. Diese Lücke zu füllen, ist Aufgabe der nachfolgenden Versuche.

I.

Ich ging bei der Bearbeitung der Frage der Schwefelwirkung im Darme von der Annahme aus, daß der Schwefel beim Verlassen des Magens — im Magen erleidet er bekanntlich keine Veränderung — und im Darm in Produkte umgewandelt wird, die als solche reizen würden und daher abführend wirken könnten.

Durch die Untersuchungen von Pfeiffer[4]) über die giftige Wirkung der schwefligen Säure und ihrer Salze war bewiesen, welch hochgradige Veränderungen der Verdauungstrakt durch innere Einnahme von schwefliger Säure erleidet; es war deshalb naheliegend, daß ich zuerst an eine Oxydation des Schwefels zu schwefliger Säure

1) Stifft: Die physiologische und therapeutische Wirkung des Schwefelwasserstoffgases. Berlin 1886.

2) Heffter: Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, Band 51, 1904.

3) Konschegg: Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 62, Seite 502.

4) Pfeiffer: Zur Kenntnis der giftigen Wirkung der schwefligen Säure und ihrer Salze. Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie. Band 27 Seite 261.

dachte. Um mich davon zu überzeugen, daß im Darme, respektive der Darmschleimhaut, tatsächlich eine derartige Umwandlung vor sich geht, mußte ich ein Präparat verwenden, das völlig frei von Sulfat oder schwefliger Säure war. Es wurde daher der offizinelle Sulfur praecipitatum mehreremals mit destilliertem Wasser gewaschen; das Destillat blieb auf Zusatz von Baryt klar, ebenso fiel die Probe auf schweflige Säure negativ aus. Um mich zu überzeugen, ob nicht eine Umwandlung des Schwefels in SO_2 in vitro gelänge, falls man derartige Verhältnisse schaffen würde, wie wir sie annähernd im Darme vorfinden, stellte ich folgende Versuche an:

5 g Sulfur praecipitatum wurden mit 200 ccm einer 0.25 proz. Na_2CO_3-Lösung durch vier Stunden geschüttelt. Nachher wurde filtriert und das Filtrat auf SO_2 geprüft. Die Reaktionen auf schweflige Säure fielen negativ aus, ebenso die Reaktion auf Sulfate. Derselbe Versuch blieb negativ, wenn statt des Na_2CO_3 0.25 proz. Salzsäure verwendet wurde. Auch bei Gegenwart eines Eiweißkörpers, wie z. B. Pferdeserum oder Leberplasma fielen die Reaktionen auf schweflige Säure negativ aus, ebenso die Reaktionen auf Schwefelwasserstoff. Aus diesen Versuchen kann ich entnehmen, daß eine Umwandlung des Schwefels in schweflige Säure in vitro nicht stattfindet.

Unter den vielen Reaktionen, die wir zum Nachweis der schwefligen Säure und ihrer Salze besitzen, hat sich mir zur Lösung der Frage der Schwefelwirkung im Darme die Boedekersche Reaktion bestens bewährt, zumal der Farbumschlag ein sehr prägnanter und die Reaktion von einer großen Empfindlichkeit ist, so daß auch Mengen von 0.0025 schwefliger Säure im ccm leicht nachgewiesen werden können. Die Reaktion (zitiert nach Fresenius[1]) wird folgendermaßen angestellt:

Versetzt man eine wässerige Lösung von schwefligsaurem Alkali, sofern sie nicht neutral ist, je nach Umständen mit Essigsäure, bis genau neutral oder mit doppelkohlensaurem Natron (von dem ein Überschuß ohne Nachteil ist, während ein Überschuß von ätzendem und einfachskohlensaurem Alkali, auch von kohlensaurem Ammon die Reaktion hindert), gießt sie zu einer mit sehr wenig Nitroprussidnatrium vermischten, relativ reichlichen Menge von Zinkvitriollösung, so tritt, wenn die Menge des schwefligsauren Salzes nicht allzugering war, schon eine rote Färbung ein, war dagegen die Menge sehr gering, tritt die Rotfärbung erst nach Zusatz von Ferrocyankalium deutlich auf.

1) Anleitung zur qualitativen Analyse, 16. Auflage.

Um mich nun zu überzeugen, ob der Schwefel bei Einführung in den Darm die Umwandlung in SO_2 erleidet und um zu sehen, ob auch Schwefelwasserstoffbildung vor sich geht, wie dies Heffter angenommen hat, und um schließlich die anatomischen Veränderungen des Darmes nach Darreichung von Schwefel studieren zu können, stellte ich folgende Versuche an:

I. Versuch, 28. Oktober 1910.

Männlicher Hund von 7000 g Gewicht wurde einige Tage vorher mit Pferdefleisch und Reis gefüttert. Während dieser Zeit erfolgte täglich eine normale Stuhlentleerung. Am Vortage des Versuches bekam er auf 4 g reines Sulfur praecip. am Morgen eine breiige Stuhlentleerung. Zwölf Uhr wurde der Hund getötet. Der Magen wird an der Cardia abgebunden und der ganze Darm samt dem Rectum herausgenommen. Beim Eröffnen des Magens findet man einen Belag von Schwefel. Geruch nach Schwefelwasserstoff konnte nicht wahrgenommen werden. Ebenso blieb die Nitroprussid-Reaktion auf Schwefelwasserstoff negativ. Der Darm wurde in seiner ganzen Ausdehnung aufgeschnitten. Die Schleimhaut war allenthalben livid verfärbt, dunkelrot, die Gefäße deutlich injiziert. Im Rectum befand sich eine zirka zweitalergroße haemorrhagische Stelle, in deren Mitte sich ein mißfarbiges Ulcus befand. Die der Darmschleimhaut anhaftenden Massen (sehr zähe, schleimig) wurden abgeschabt, mit wenig Wasser verrührt und filtriert. Mit dem Filtrate wurde die Boedekersche Reaktion angestellt, die deutlich positiv ausfiel. Eine Portion der abgeschabten Darmschleimhant wurde mit Essigsäure digeriert, filtriert und im Filtrate ebenfalls die schweflige Säure nachgewiesen. Die Proben auf H_2S fielen sämtlich negativ aus. Denselben Versuch wiederholte ich und verwendete nebstbei ein Kontrolltier, um mich zu überzeugen, ob nicht vielleicht auch in der normalen Darmschleimhaut Spuren von SO_2 nachweisbar sind.

II. Versuch, November 1910.

Dieselbe Versuchsanordnung, wie im vorhergehenden Versuche. Das Kontrolltier bekam dieselbe Nahrung. Der Hnnd bekam abermals am Vortage abends 4 g Schwefel, hatte bis zur Tötung um 12 Uhr mittags keine Entleerung. Die Därme beider Hunde wurden geöffnet, die Schleimhaut mit den daran haftenden Massen gesammelt und filtriert. Das Filtrat der Darmschleimhaut des normalen Hundes gab auf SO_2 geprüft ein negatives Resultat, während im Filtrate des schwefelvergifteten Tieres die Boedekersche Reaktion deutlich positiv ausfiel[1]).

---

1) Diesmal war die Reaktion noch deutlicher und einwandfreier, was dem Umstande zuzuschreiben ist, daß beim vorhergehenden Versuche der Hund einmal defaezierte, wodurch ein Teil der gebildeten schwefligen Säure mit ausgeschieden wurde.

War nun durch diese Versuche die Oxydation des Schwefels zu SO_2 in der Darmschleimhaut beim lebenden Tiere bewiesen, so blieb noch zu prüfen, ob dieselben Veränderungen auch vor sich gehen, wenn man Schwefel direkt in eine oben und unten abgebundene Darmschlinge bringt und bei erhaltener Blutzirkulation auf diese einige Zeit einwirken läßt.

III. Versuch, 23. November 1910.

Hund (900 g) wird chloroformiert, eine 40 cm lange Darmschlinge um 10 Uhr vormittag abgebunden und 3 g Schwefel, in 20 ccm Wasser aufgeschwemmt, mittels einer Spritze injiziert. Reposition der Schlinge. Verschluß der Laparotomiewunde.

Um 6 Uhr wird der Hund getötet.

Der in der Schlinge befindliche Inhalt samt der Schleimhaut wird in Wasser aufgeschwemmt (riecht nicht nach Schwefelwasserstoff) und filtriert. Mit dem klaren Filtrate wird die Reaktion auf schweflige Säure angestellt, die deutlich positiv ausfiel, dagegen waren die Proben auf SH_2 vollkommenen negativ.

Eine gleichlange Control-Schlinge wird ebenfalls ihres Inhaltes entleert, die Schleimhaut abgeschabt, mit dem Filtrate die Boedekersche Probe angestellt, die vollkommen negativ ausfiel.

Auch mit einem zweiten Schwefelpräparate (Sulfidal = colloider Schwefel und Eiweiß) gelang es bei einem Hunde, die teilweise Umwandlung desselben in SO_2 im Darme nachzuweisen.

IV. Versuch, 2. Dezember 1910.

Hund (6550 g) erhält um 8 Uhr 45 5 g Sulfidal, in Wasser aufgeschwemmt. Um das Erbrechen der Massen zu verhindern, wurde der Oesophagus unterbunden. Um 6 Uhr nachmittag wird der Hund getötet. Der Darm wird derart präpariert, wie in den vorhergehenden Versuchen und die Boedekersche Reaktion angestellt, die abermals ein positives Resultat ergab.

Nach all diesen Versuchen ist bewiesen, daß der Schwefel im Darme eine Umwandelung in Schwefeldioxyd erleidet, welches, wenn auch in geringer Menge vorhanden, als solches Hyperaemie der Schleimhaut, wahrscheinlich auch erhöhte Peristaltik und so Abführen hervorzurufen wohl imstande ist; wodurch diese chemische Umwandlung entsteht, ob durch oxydative Fermente, läßt sich bei den komplizierten Vorgängen im Darme ohne spezielle Versuche nur schwer sagen. Auffallend ist jedenfalls, daß eine Umsetzung des Schwefels in SO_2 nur im lebenden Darme zu erreichen, der Prozeß daher ein rein biologischer ist. Daß nur kleine Mengen der schwefligen Säure nachweisbar sind, findet naturgemäß seine Erklärung darin, daß die-

selbe bei der reichen Vascularisation der Darmschleimhaut sehr leicht zu Sulfat oxydiert wird — was ja auch die Befunde von Rudenko[1]) und Konschegg erklärt und bestätigt — und daß man sie also gewissermaßen nur in einem Moment abfangen kann. Es erklärt dieser Befund auch die praktische Beobachtung, daß Schwefel oft ohne jegliche Störung jahrelang gereicht werden darf.

II.

Im Anschluß an die Fragen der Schwefelwirkung im Darme blieb zu prüfen, ob eine ähnliche chemische Umsetzung des Schwefels auch auf der Haut festzustellen wäre. Zu diesem Behufe stellte ich folgende Versuche an.

V. Versuch, 29. November 1910.

Menschliche Leichenhaut wird mit Sulfur praecip. fest eingerieben und 28 Stunden in der feuchten Kammer stehen gelassen. Nachher mit Wasser ausgelaugt und die Boedekersche Reaktion angestellt, die negativ ausfiel.

Einen ähnlichen sechsten Versuch stellte ich in der Weise an, daß ich eine Schwefelsalbe in die Haut eines lebenden Kaninchens einrieb, unter einem dichten Verband 24 Stunden einwirken ließ und nun das Hautstück in derselben Weise verarbeitete, wie im vorhergehenden Versuche. Die Boedekersche Reaktion war deutlich positiv, während diese Probe mit einem gleich großen Hautstück eines unbehandelten Tieres angestellt, negativ ausfiel.

Aus diesen Versuchen ist zu entnehmen, daß der elementare Schwefel nur auf der lebenden Haut die gleiche oxydative Umsetzung erleidet, wie im Darme.

Ergebnisse.

1. Die Abführwirkung des Schwefels ist in der Weise zu erklären, daß in der Darmschleimhaut der Schwefel teilweise zu schwefliger Säure oxydiert wird, die in diesen Mengen reizend auf die Darmschleimhaut einzuwirken imstande ist, indem sie, wie von Anderen experimentell bewiesen, Hyperaemie, sowie erhöhte Peristaltik hervorruft.

2. Eine Umwandlung des Schwefels in Schwefelwasserstoff, wie dies allgemein angenommen wird, konnte bei meinen Versuchen nicht einmal als Nebenreaktion konstatiert werden.

---

1) Rudenko, Virchows Arch. Bd. 125. S. 102.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag. (Vorstand Prof. Dr. J. Pohl.)

Beitrag zur Kenntnis der Serumeiweißkörper.

Von

F. Breinl, cand. med.

I.

Die Art der Entstehung und die Funktion der beiden chemisch wie physiologisch differenzierten Serumeiweißkörper (Eiweißgruppen) Globuline und Albumine ist durchaus nicht klar. Deshalb ist jede neue Tatsache der Veränderung des Quotienten Globulin: Albumin von Wichtigkeit, da sie vielleicht Aufschlüsse über jene Funktionen bringt. Ohne die Geschichte dieser Proteine hier aufzurollen, seien nur einige Tatsachen, die mit dem nachfolgenden Thema im Zusammenhange stehen, hier angeführt.

Es ist durch Moll[1]) in unserem Laboratorium nachgewiesen worden, daß der subkutanen Eiweißinjektion, wie sie zur Antiserumgewinnung vorgenommen wird, zumeist eine Änderung der Serumzusammensetzung in dem Sinne erfolgt, daß neben einer Fibrinogenvermehrung auf Kosten des Albumins Globulin entsteht, der Quotient also zunimmt.

Moll[2]) hat ferner festgestellt, daß eine homologer Prozeß der Umwandlung von Albumin in Globulin durch $\frac{N}{66} = 0.079$ Proz. Na_2CO_3 bei 60° auch extra corpus möglich ist. Zumindest deckt sich der neu entstandene Eiweißkörper durch sein Vermögen der Ausfällbarkeit nach Halbsättigung mit Ammonsulfat, durch seine elementare Zusammensetzung, namentlich aber in bezug auf den Schwefelgehalt und seine leichte Löslichkeit in neutraler Salzlösung mit den Globulinen.

1) L. Moll. Hofmeisters Beiträge Bd. IV. S. 578.
2) ibidem, Bd. IV. S. 563.

Alle diese Versuche sprechen einheitlich dafür, daß das Globulin aus dem Albumin entstünde.

Eine weitere Tatsache auf diesem Gebiete wurde in jüngster Zeit durch Cervello[1]) mitgeteilt. Dieser fand, daß bei normalen Hunden unter dem Einflusse von Antipyrin die Gesamtmenge der Eiweißkörper des Blutes konstant und in erheblichem Grade zunimmt und daß diese Vermehrung fast ausschließlich die Globuline betrifft, während die Albumine nur um ein Geringes zunehmen.

Diese Globulinvermehrung soll bei der durch das Antipyrin herabgesetzten Assimilierungsfähigkeit der Organe dadurch zustande kommen, daß unter dem Einfluße dieser Substanz es zu einer Hemmung der Verarbeitung der Globuline zu Organeiweiß kommt, sodaß sich also infolge von verringertem zellulären Ansatze diese im Blute anhäufen.

Bei dem Umstande, als in letzterer Deutung ein neues Prinzip für eine Globulinvermehrung sichergestellt wäre, übernahm ich es, neuerliche Versuche hierüber anzustellen. Die Aufgabe war also, festzustellen: 1. findet regelmäßig nach Antipyrindarreichung eine Globulinvermehrung statt; 2. findet dieselbe unter Gleichbleiben oder Zunahme der Albuminwerte (Cervello) oder im Sinne der Erfahrungen Molls unter Albuminverminderung statt und 3. ist auch extra corpus mit Hilfe von Antipyrin unter bestimmten Bedingungen eine Serumänderung zu erreichen.

II.

Ich habe die Versuche zuerst bei der von Cervello benützten Brotfütterung und sodann mit gemischter Nahrung durchgeführt.

Zur Ermittelung des Eiweißquotienten bediente ich mich des Pohlschen Ammonsulfatverfahrens.

Die Resultate geben kurz zusammengestellt folgende Tabellen wieder: die Eiweißmengen sind in Prozenten angegeben d. h. auf 100 ccm Serum berechnet.

Tabelle I.

Versuchstier: Hund. Anfangsgewicht: 4640 g. Endgewicht: 3300 g.

Versuchsbedingung:	Albumin	Globulin	Quotient
Normal	2.8	1.74	0.62
Nach 10 tägiger Brotfütterung	3.17	1.68	0.53
Nach 7 Antipyrindosen à 0.1 g per os	2.43	2.37	0.94

1) Cervello: Dieses Arch. Bd. 62. p. 357, 1910.

Tabelle II.

Versuchstier: Hund. Anfangsgewicht: 4450 g. Endgewicht: 3200 g.

Versuchsbedingung:	Albumin	Globulin	Quotient
normal	3.04	1.87	0.61
Nach 10 tägiger Brotfütterung	2.21	1.78	0.80
Nach 5 Antipyrindosen à 0.2 g	2.45	2.54	1.039

Tabelle III.

Versuchstier: Hund. Anfangsgewicht: 6350 g. Endgewicht: 5500 g.
Dauernd Fleischkost.

Versuchsbedingung:	Albumin	Globulin	Quotient
Normal	3.58	2.22	0.62
Nach 6 Antipyrindosen à 0.1	2.89	2.70	0.93
Nach weiteren 7 Dosen à 0.2	0.55	3.30	6.00

Tabelle IV.

Versuchstier: Hund. Anfangsgewicht: 2850 g. Endgewicht: 3120 g.
Dauernd gemischte Kost.

Versuchsbedingung:	Albumin	Globulin	Quotient
Normalzahlen		unbekannt	
Nach 6 Antipyrindosen à 0.1 g	1.64	2.46	1.50

Tabelle V.

Versuchstier: Kaninchen. Anfangsgewicht: 1940 g. Endgewicht 1500 g.

Versuchsbedingung:	Albumin	Globulin	Quotient
Normal	4.70	1.80	0.38
Nach 7 Antipyrindosen à 0.1 g	4.26	2.28	0.53
Nach weiteren 3 Dosen à 0.2 g	1.87	3.15	2.75

Tabelle VI.

Versuchstier: Kaninchen.

Versuchsbedingung:	Albumin	Globulin	Quotient
Normal	4.24	2.43	0.57
Nach 7 Chinindosen à 0.1 g	4.12	2.65	0.64

Die Versuche bestätigen in bezug auf die sub 1 gestellte Frage die Beobachtungen Cervellos. Bezüglich der zweiten Frage zeigen die obigen Werte, daß viermal unter fünf Versuchen mit Antipyrin die Globulinvermehrung unter nennenswerter Abnahme der Albuminwerte eintrat.

Es besteht somit auch bei der vitalen Globulinvermehrung der Parallelismus mit der Albuminabnahme, wie sie bei der künstlichen Globulinentstehung extra corpus beobachtet wurde.

Deshalb ist natürlich noch lange keine Identität der auslösenden Kräfte für dieses Phänomen angenommen.

Eine derartig vorsichtige Deutung ist derzeit notwendig, wenn man noch folgende Momente im Auge behält:

das Serumalbumin enthält nach Abderhalden kein Glykokoll und 2.53 Proz. Cystin.

Das Serumglobulin enthält 3.52 Proz. Glykokoll und 0.7 (1.51) Proz. Cystin.

Dieser Befund legt den Gedanken nahe, daß bei der unter Schwefelabspaltung sich vollziehenden Umwandlung von Albumin in Globulin ein Teil des im Albumin vorhandenen Cystins sich in Glykokoll umsetzt.

Der Prozeß läuft vielleicht nach folgendem Schema ab:

$$\begin{array}{lllllll}
CH_2 - S - S - CH_2 & & & COOH & & & \\
| \quad\quad\quad\quad\quad | & & & | & & & \\
CHNHR \quad\quad CHNHR & \rightarrow & & CHNHR & \rightarrow & & CH_2NHR \\
| \quad\quad\quad\quad\quad | & & & | & & & | \\
COR \quad\quad\quad\quad COR & & & COR & & & COR
\end{array}$$

Diese Überlegung macht den Wunsch nach Glykokollbestimmung unter den Spaltungsprodukten des künstlichen Globulins rege.

Und so will ich mich derzeit bloß mit der Feststellung dieses Parallelismus begnügen, den endgültigen Schlußstein in der Kette der Beweise für die Identität des künstlichen und natürlichen Globulins aber von den Resultaten weiterer Versuche abhängig machen.

Der in Tabelle VI mitgeteilte Versuch zeigt, daß bei Verfütterung von Chinin keine Globulinvermehrung auftritt.

Hinsichtlich des dritten Punktes unserer Fragestellung verfüge ich über folgende Erfahrungen. Auch Serum, das mit Antipyrin versetzt war und durch 24 Stunden bei Körpertemperatur aufbewahrt wurde, zeigte eine Zunahme der Ammonsulfatfällung. Diese Reaktion tritt aber, im Gegensatze zur reinen Alkalileistung, bei einer Temperatur von 30 bis 40^0 auf. Z. B.:

Zu je 10 ccm Pferdeserum werden hinzugefügt

0.1 Antipyrin in 10 ccm phys. NaCl-Lösung, 0.1 Natriumcarbonat uud 0.1 NaCl. Die Mischungen bleiben 24 h bei 39° und in je 5 ccm wird die Globulinbestimmung durchgeführt.

Die Antipyrinprobe	ergibt	0.3220	g Globulin	= 6.44	auf 100
Die Na_2CO_3-probe	„	0.2322	„ „	= 4.64	„ „
Die NaCl-probe	„	0.2453	„ „	= 4.90	„ „

Es sei hervorgehoben, daß auf folgendem Wege erwiesen wurde, daß nicht etwa mechanisch Antipyrin gleichzeitig mit dem Globulin durch das Sulfat gefällt wird: das mit gleichen Teilen Ammonsulfat ausgefallte Antipyrin-Globulin wird in Wasser gelöst, mit Alkohol gefällt, mit Äther gewaschen, in Natronlauge gelöst mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand gibt keine Antipyrinreaktion mit Eisenchlorid. Außerdem sind in den zur Bestimmung verwendeten 5 ccm nur 0.04 Antipyrin; die Globulinvermehrung gegenüber der NaCl-probe aber beträgt 0.08.

Ein zweiter Versuch mit Serum und 0.1 g Antipyrin in 2 ccm H_2O verglichen mit 5 ccm 2 prozent. Na_2CO_3 und Kochsalzlösung ergab:

1. für die	Antipyrin-probe	0,1640	Globulin
2. „ „	Carbonat- „	0.1396	„
3. „ „	NaCl- „	0.1377	„

In einem dritten Versuche wurde mit dem Antipyrin (0.5 in 10 ccm H_2O) die Rolle des Cyannatriums, wegen seiner Fähigkeit, passiv den Cystinschwefel zu binden [Lang, Pauli] verglichen:

1. 5 ccm Serum + 0.5 Antipyrin in 10 ccm
2. 5 „ „ + 10 1 proz. KCN „
3. 5 „ „ 10 0.8 „ NaCl „

} davon je 5 ccm zur Globulinbestimmung

1. ergibt	0.0687	g Globulin
2. „	0.0415	„ „
3. „	0.0316	„ „

Wenn nun auch die Konzentration des Antipyrins im Blute von Cervellos und unseren Versuchstieren gewiß nicht jene Konzentration besitzt, wie sie extra corpus zur Globulinbildung notwendig ist, an ein Mitwirken dieser passiven Reaktion bei dem vitalen Phänomen des Eiweißabbaues wird immerhin gedacht werden können.

Zum Schlusse sei noch eines — negativ verlaufenen — Versuchs gedacht; anknüpfend an die von Baumann u. Preuße erhobene Tatsache, daß Verfütterung von Brombenzol an Hunde Bromphenylmercaptursäure im Harn auftreten läßt, also vermutlich raschen Cystin-

verbrauch aus Blut oder Geweben setzt, gaben wir einem 6 kg schweren Hunde an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 g Brombenzol in Kapseln und stellten den Eiweißquotienten fest. Schon am zweiten Versuchstage war die Mercaptursäure im Harn nachweisbar. Das Normaltier hatte 7.40 Proz. Gesamteiweiß mit 2.94 Proz. Globulin, das vergiftete 6.2 mit 2.69 Proz. Globulin: Werte, die einen Schluß auf die Herkunft des Harnschwefels aus dem zirkulierenden Albumincystin nicht gestatten.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

XXII.

Über das entzündungserregende Pulver des japanischen Nutzholzes „Tagayasan“.

Von

Dr. med. K. Iwakawa.

Assistenten am pharmakologischen Institut der Kaiserl. Universität zu Tokio.

(Mit einer Abbildung.)

I. Einleitung.

In den „Karakisaiku“ (Bedeutung: Das Handwerk in chinesischen Hölzern) genannten technischen Holzwerkstätten leiden die Arbeiter häufig an Augenentzündungen verschiedener Intensität. In leichten Fällen besteht das Augenleiden in einfacher Konjunktivitis, in schweren Fällen ist es mit Keratitis, sogar mit Iritis kombiniert und meist bekommen die Arbeiter gleichzeitig Dermatitis mit einer eigentümlichen schwarzbräunlichen Verfärbung an entblößten Stellen, wie Gesicht, Brust und Händen. Es sieht gerade so aus, als ob sie mit Schießpulver bestreut wären.

Nach sorgfältiger Beobachtung von Dr. R. Sennichi, eines praktischen Augenarztes, scheint die Ursache der Augenleiden eine pulverförmige Substanz zu sein, die in den Spalten und Höhlungen des genannten Nutzholzes enthalten ist.

Von dieser Tatsache angeregt, habe ich es unternommen, den wirksamen Bestandteil des Pulvers und seine Wirkungen zu studieren.

II. Über die Stammpflanze des „Tagayasan“-Holzes.

„Tagayasan“ oder „Tettoboku“, (Bedeutung: Eisensäbelholz) ist eines der allbekanntesten, wertvollsten Bau- und Kunsthölzer in Japan und hier schon seit alters zur Verfertigung der eleganten Pfeiler

und Möbel sehr geschätzt und wird in der Kunsttischlerei und Stockindustrie wegen seiner Härte, Schwere und der prächtig gemaserten politurfähigen Schnittfläche viel verwendet.

Dieses Holz kommt hauptsächlich von China in den Handel und ist eine Art der sogenannten chinesischen Hölzer (Karaki), die, wie man im allgemeinen vermutet, in Ostindien einheimisch sind. Jedoch gibt es keine verläßliche Angabe, von welcher Pflanze dasselbe stammt. In einigen unserer botanischen Lehrbücher ist es bisher nur vorläufig beschrieben worden, bald als die zu den Guttiferae gehörige Mesua ferrea L., bald als eine Palmenart.

Das mir zur Verfügung gestellte Tagayasanholz scheint nach der Untersuchung seiner Struktur weder Mesua ferrea, noch Palme zu sein.

III. Eigenschaften des Tagayasanpulvers.

In den Spalten und Höhlen, welche das oben geschilderte Tagayasanholz durchziehen, findet sich eine klumpige, mehr oder weniger pulverförmige Masse. Dieselbe besteht aus einem schwefelgelben, an der Luft bald leberbraun bis schwärzlich-violett werdenden, geruchlosen Pulver.

Unter dem Mikroskop sieht man in ihm keine Krystalle. Beim vorsichtigen Erhitzen im Reagensglas sublimiert es zu hellgelben Körnchen.

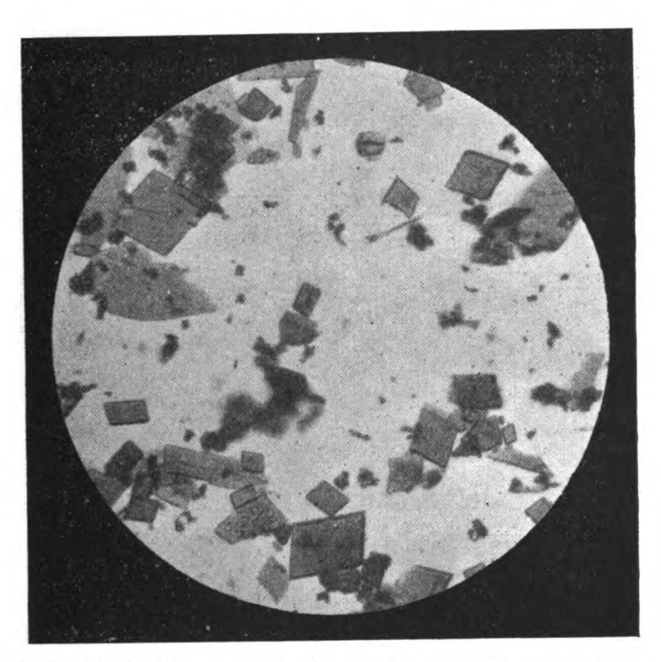
Das vom Holz abgeschabte, fein zerteilte und deswegen leicht stäubende Pulver ist unlöslich in kaltem Wasser. Beim Kochen mit Wasser gibt es ein schwach rötlichbraun gefärbtes, geschmackloses Filtrat, welches neutral reagiert und durch Eisenchloridlösung nicht gefärbt wird.

Von heißem Alkohol, besonders von heißem Benzol wird es in reichlicher Menge aufgenommen und bildet eine schmutziggelbliche Lösung. Beim Erkalten scheiden sich daraus wohlausgebildete Krystallblättchen ab. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich das Pulver größtenteils mit sehr schöner gelber Farbe auf. Mit minimalen Mengen rauchender Schwefelsäure erwärmt, färbt es sich rot. Breitet man diese Lösung in dünner Schicht aus, so wird sie beim Betupfen mit Ammoniak violett.

Mit schwacher Kalilauge und Ammoniak gibt das Pulver eine schwachrote Lösung, die beim Kochen unter Luftzutritt geschüttelt, allmählich intensiv rot wird. Beim Ansäuern verschwindet diese rote Farbe wieder und die Lösung wird schmutziggelb. Schüttelt man diese saure Lösung mit Äther aus, so erhält man eine gelbe ätherische

Lösung, die auf Zusatz von alkalischer Lösung wieder die rote Farbe annimmt.

Solche Reaktionen lassen uns ungezwungen an Goapulver denken, das in Spalten und Höhlungen der Stämme von Andira Araroba einer Leguminose sich findet, und Chrysarobin enthält.



Kristalle des Chrysophanhydroanthrons aus Tagayasanpulver.

IV. Der wirksame Bestandteil des Tagayasanpulvers.

Ich untersuchte hauptsächlich nur das gelblichbraun gefärbte Pulver, obgleich das schwärzlich violett gefärbte sich auch als wirksam erwies.

Es gelang mir, daraus eine reichliche Menge einer gut krystallisierbaren, stickstofffreien, wirksamen Substanz zu isolieren.

a) Darstellungsmethode.

Das fein zerteilte, leicht stäubende Pulver wird mit Benzol am Rückflußkühler mehrmals ausgekocht und die heißfiltrierte Lösung stehen gelassen, wobei sich in reichlicher Menge gelbe, schöne Kryställchen ausscheiden. Die von der Mutterlauge getrennte Krystallmasse wird durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus heißem Eis-

essig gereinigt. Die Ausbeute beträgt etwa 73 Proz. des lufttrockenen Tagayasanpulvers.

b) Eigenschaften und Reaktionen.

Die aus heißem Eisessig oder Benzol auskrystallisierte, reine Substanz ist geruch- und geschmacklos und besteht aus blaßgelben, schön ausgebildeten, rhombischen Blättchen oder Prismen.

Beim Erhitzen im Kapillarrohr fängt die Substanz bei 195° C (unkorrigiert) zu erweichen an und schmilzt gegen 206° C (unkorrigiert) zu einer schwärzlichen Flüssigkeit. Sie löst sich nicht im Wasser, wenig in Äther, Chloroform, Alkohol und kaltem Benzol, aber reichlich in heißem Eisessig und Benzol. Aus der heißen Lösung scheidet sie sich immer als kleine scharf ausgebildete rhombische Blättchen oder Prismen aus.

Die gelbe alkoholische Lösung reagiert neutral und färbt sich auf Zusatz von wenig Eisenchlorid schmutzig dunkelgrünlich-braun.

In verdünnter Kalilauge ist sie bei gewöhnlicher Temperatur fast unlöslich; schüttelt man die alkalische Mischung namentlich unter Erwärmen mit Luft, so löst sie sich mit roter Farbe, die wieder verschwindet, wenn die Lösung angesäuert wird.

Ammoniak bewirkt erst nach vielen Stunden (etwa 10 Stunden) eine purpurrote Färbung.

In konzentrierter Schwefelsäure gibt sie zunächst eine rötlichgelbe Lösung, die mit der Zeit hellgelb wird.

Streut man einige Kryställchen der Substanz auf einige Tropfen rauchender Schwefelsäure in einer Porzellanschale, so lösen sie sich mit gelber Farbe und beim Erwärmen breitet sich die Lösung in roter dünner Schicht aus, die durch Betupfen mit Ammoniak violett gefärbt wird.

c) Elementaranalyse.

Die folgenden Analysen wurden mit reinem, im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknetem Präparat unter Sauerstoffzuleitung ausgeführt.

	Substanz in g	CO_2 in g	H_2O in g	C %	H %
I	0,2771	0,7618	0,1282	74,98	5,06
II	0,2600	0,7155	0,1192	75,05	5,13
III	0,2679	0,7362	0,1226	74,95	5,12
			Mittel:	74,99	5,10

Die empirische Formel dieses Präparates, welche aus obigen Daten hervorgeht, ist demnach:

$$C_{15}H_{12}O_3$$

	Gefunden:	Berechnet:
C:	74.99 Proz.	74.97 Proz.
H:	5.10 „	5.04 „

d) Acetylderivat.

Vom reinen Präparat wurden 5 g mit 5 g entwässertem Natriumacetat und 30 ccm Essigsäureanhydrid in einem mit Kühlrohr versehenen Kölbchen versetzt und dann etwa zwei Stunden lang im Paraffinbade gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in kaltes Wasser eingetragen. Der ungelöst gebliebene, gelbbräunliche Niederschlag wurde mit viel kaltem Wasser ausgewaschen; in heißem Benzol oder Eisessig gelöst und aus der Lösung durch Umkrystallisierung gereinigt.

Die so gewonnenen kleinen, blaßgelben Blättchen nnd Prismen haben einen Schmelzpunkt von 232° C (unkorrigiert), sind leicht löslich im Benzol, Eisessig und heißem Alkohol, aber schwer in Äther und kaltem Alkohol.

Die alkoholische Lösung zeigt blauviolette Fluoreszenz und gibt keine Färbung mit Eisenchlorid.

In verdünnter Kalilauge ist die Substanz bei gewöhnlicher Temperatur kaum löslich, dagegen löst sie sich darin beim Erhitzen und Schütteln an der Luft mit schöner roter Farbe.

Verbrennung unter Sauerstoffzuleitung:

	Substanz in g	CO_2 in g	H_2O in g	C %	H %
I	0,2528	0,6370	0,1133	68,72	5,015
II	0,2054	0,5176	0,0919	68,72	5,007
				Mittel: 68.72	5,01

	Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{18}O_6$
C:	68.72 Proz.	68.82 Proz.
H:	5.01 „	4.96 „

Dieses Acetylderivat ist demnach nach folgender Formelgleichung entstanden: $2\ (C_{15}H_{12}O_3) + 3\ (C_4H_6O_3) = 2\ (C_{21}H_{18}O_6) + 3\ (H_2O)$.

Chrysophansäurebildung durch Alkali- und Sauerstoffwirkung beweist, daß die Substanz sehr wahrscheinlich ein Reduktionsprodukt

derselben ist, auch die Elementarzusammensetzung $C_{15}H_{12}O_3$ spricht dafür. Es handelt sich also entweder um Chrysarobin[1]) oder um Chrysophanhydroanthron.

Der Schmelzpunkt meiner Substanz liegt höher als der des Chrysarobins und in Übereinstimmung mit dem des Chrysophanhydroanthrons, welcher von Liebermann zu 200—206°, von Hesse zu 205—210° gefunden worden ist.

Einige Eigenschaften, besonders die sehr leichte Krystallisierbarkeit und die sehr scharf ausgebildete rhombische Krystallform bestätigen die Identität meiner Substanz mit dem Chrysophanhydroanthron.

Ich habe außerdem zur Kontrolle Chrysarobin aus offizinellem Goapulver rein dargestellt und die verschiedenen Eigenschaften mit meiner Substanz verglichen.

In den Spalten des Tagayasanholzes findet sich demnach Chrysophanhydroanthron reichlich präformiert, welches bis jetzt nur als ein aus der Chrysophansäure oder dem Chrysarobin dargestelltes, künstliches Produkt bekannt war.

V. Versuche mit dem Chrysophanhydroanthron an Tieren.

Das schon lange als Hautmittel gebrauchte Chrysarobin, eines der Reduktionsprodukte der Chrysophansäure, ist bekanntlich ein örtlich wirkendes Gift: Es ruft an allen tierischen Geweben, mit denen es in direkte Berührung kommt, heftige Reizungszustände hervor, so an der Haut, den Schleimhäuten und den Nieren. Schon die Droge, das Goapulver, verursacht bei Arbeitern, die sich mit dem Ausschaben und Pulverisieren derselben beschäftigen, Entzündungen der von ihm berührten Schleimhäute und der äußeren Haut. Auch bei der dermatologischen Anwendung desselben beobachtet man als Nebenerscheinungen Chrysarobindermatitis, die immer eine schmutzigbraune oder schwärzlichviolette Verfärbung begleitet, sowie Chrysarobinkonjunktivitis, wobei es häufig sogar zur Hornhautverschwärung kommt.

Chrysophanhydroanthron, ein anderes Reduktionsprodukt der Chrysophansäure, ist mit dem Chrysarobin isomer und ihm chemisch sehr nahestehend und wird durch eine gewisse Behandlung leicht in Hydroanthron umgewandelt.

Nach diesem Verhalten kann man wohl vermuten, daß Chrysophanhydroanthron eine dem Chrysarobin analoge pharmakologische Wirkung hat, und die nachstehenden Versuche bestätigen diese Vermutung.

---

1) Hesse, Annalen der Chemie **309**. 53.

Obwohl ich bei der Behandlung der Substanz sehr vorsichtig gegen die direkte Berührung war, bekam ich gelegentlich während der Untersuchung eine entzündliche Reizung an den Körperstellen, die mit der Substanz in Berührung gekommen waren, namentlich an den Fingerspitzen fühlte ich eine unbehagliche Spannung und bemerkte eine braune bis schwärzlich violette Verfärbung. Schließlich wurde die verdickte und verfärbte derbe Epidermis spontan abgestoßen.

Weiße Kaninchenhaare erleiden bei der Berührung mit der Substanz ebenfalls eine schmutziggelbliche bis schwärzlich violette Färbung.

a) Wirkung des Chrysophanhydroanthrons auf das Kaninchenauge.

Streut man sehr fein pulverisiertes Chrysophanhydroanthron in den Konjunktivalsack des Kaninchens, so sieht man zunächst Konjunktivalkatharrh und Chemosis auftreten, daran schließen sich hochgradige Konjunktivitis, Keratitis und Iritis, ja selbst Geschwüre an der Kornea.

Das folgende Protokoll diene als Beleg:

Versuch I. Weißes Kaninchen.

20. April. Um 4 Uhr p. m. Eine Messerspitze voll fein pulverisierten Chrysophanhydroanthrons in den rechten Konjuktivalsack eingestreut.

21. April. Weiße dünne schleimige Sekretion aus dem rechten Auge, die Conj. palpebrae stark gerötet, auch Conj. bulbi und Palpebra tertia etwas injiciert. Um 2 Uhr p. m. eine Messerspitze voll Chrysophanhydroanthron in den rechten Konjunktivalsack eingestreut.

22. April. Gesteigerte weiße schleimige Sekretion am rechten Auge, Konjunktiva überall stark injiciert und leicht angeschwollen, Kornea etwas milchig getrübt.

Um 2 Uhr p. m. Zwei Messerspitzen voll Chrysophanhydroanthron in den rechten Konjunktivalsack eingestreut.

23. April. Reichliche blennorrhoide schleimige Sekrete fließen aus dem rechten Auge aus; die umgebenden Haare sind schmutzig, schwärzlich violett verfärbt. Unteres Augenlid stark verdickt und ektropiert.

Die Conjunctiva und Palpebra tertia intensiv hyperämisch, und von Pseudomembranen belegt und hier und da schwärzlich gefärbt. Kornea diffus getrübt, besonders deutlich an der unteren Hälfte, und ihre Oberfläche wie behaucht. Am anderen Viertel der Camera ant. entzündliches Exsudat angesammelt. (Hypopyon?) Die Pupille verkleinert und starr. Iris stark hyperämisch.

25. April. Die Augenentzündung ist etwas zurückgegangen. Die Epithelialdecke der rechten Kornea ist im Bereiche der Lidspalte etwa 4 mm breit, wellig maceriert und wird beim Einträufeln von Fluoreszeinlösung schwach grünlich gefärbt. Versuch unterbrochen.

b) Wirkung des Chrysophanhydroanthrons bei innerlicher Verabreichung und sein Schicksal im Organismus.

In den folgenden Versuchen wurde das reine Präparat in Pillenform oder in Form von Emulsionen per os gegeben. Ich gab Kaninchen täglich einmal etwa 0.05 bis 0.6 g pro Kilo Körpergewicht, Hunden 0.12 bis zu 1.2 g.

Zunächst wurde der Appetit sehr geschädigt und infolgedessen war die Nahrungsaufnahme deutlich verringert. Nach einer größeren Dose trat Diarrhoe und beim Hunde später Erbrechen ein. Gleichzeitig magerten die Tiere immer mehr oder weniger ab und nahmen an Gewicht ab.

Der Harn zeigte dabei eine charakteristische Färbung und Reaktion, wie sie sich nach dem Gebrauch von Senna oder Rheum konstatieren lassen und von dem Vorhandensein von Chrysophansäure verursacht wird, d. h. der frisch entleerte Harn zeigt eine schmutziggelbe Farbe, die sich aber ins rötliche umsetzt, wenn der Harn spontan durch ammoniakalische Gärung oder durch Zusatz von Alkalien alkalisch wird.

Außerdem beobachtet man später leichte Albuminurie, doch niemals Hämaturie.

Was die Symptomatologie der Chrysophanhydroanthronwirkung nach innerlicher Verabreichung betrifft, so spielt hauptsächlich die lokal reizende Wirkung der Substanz eine Rolle; der Verdauungstraktus wird direkt gereizt und sogar die Niere nach größerer Gabe durch ausgeschiedenes Chrysophanhydroanthron oder seine Umwandlungsprodukte affiziert. Gleichzeitig findet das eingeführte Chrysophanhydroanthron im Körper eine für seine Oxydation günstige Bedingung und erleidet eine in vitro auch unter dem Einflusse oxydierender Agentien vor sich gehende Umwandlung, wie L. Lewin und O. Rosenthal[1]) es schon am Chrysarobin genau nachgewiesen haben.

VI. Schlußbetrachtungen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. „Tagayasan“, ein in Japan seit lange allgemein hochgeschätztes Kunstholz stammt nach der Untersuchung seiner Struktur weder von Palmaceen, noch von Mesua ferrea, wie es bisher in den Lehrbüchern

1) Lewin u. Rosenthal — Virch. Archiv, Bd. 85, 1881.

fälschlicherweise angegeben worden ist, sondern eher von Leguminosen, und zwar von Andira- oder Cassiaarten. Die chemische und pharmakologische Untersuchung der wirksamen Substanz des Tagayasanholzes spricht für diese Annahme.

2. In Spalten und Höhlungen des Holzes bildet sich ein gelbes, an der Luft mit der Zeit allmählich leberbraun bis schwärzlich violett werdendes Pulver, welches lokale Reizungen und Entzündungen in verschiedener Intensität an den Stellen, mit denen es in Berührung kommt, hervorruft.

3. Als der charakteristische, wirksame Bestandteil enthält dieses Pulver etwa 73 Proz. Chrysophanhydroanthron von der Zusammensetzung $C_{15}H_{12}O_3$, welches nur durch einen etwas höheren Schmelzpunkt (206 ° C), durch die Kristallform (die sehr scharf ausgebildeten Rhomben) sich von dem ihm nahe verwandten Chrysarobin unterscheidet.

4. Bei äußerlicher Applikation erzeugt das reine Chrysophanhydroanthron am Kaninchenauge leicht heftige, entzündliche Erscheinungen, wie Konjunktivitis, Keratitis, Iritis, sogar Verschwärung an der Cornea.

Die äußere Haut erfährt auch diese Reizwirkung und zeigt gleichzeitig mit der Entzündung eine charakteristische rotbraue Pigmentierung.

Hierdurch ist die klinisch gestellte, aprioristische Annahme unzweifelhaft erwiesen, daß das Tagayasanpulver für die eigentümliche Augenentzündung und die Dermatitis mit Pigmentierung, die an den mit dem Tagayasanholzhandwerk beschäftigten Arbeitern beobachtet worden sind, die wesentliche Ursache ist.

5. Die Symptomenkomplexe der Chrysophanhydroanthronwirkung bei innerlicher Verabreichung beziehen sich hauptsächlich auf Reizzustände des Verdauungstraktus und der Niere. Man beobachtet demnach Herabsetzung der Freßlust, verringerte Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Durchfall, infolgedessen Abmagerung und Albuminurie.

Das eingeführte Chrysophanhydroanthron erleidet im Körper eine durch oxydierenden Einfluß bedingte Umwandelung und wird zum Teil wenigstens als Chrysophansäure im Harn ausgeschieden.

Wie oben angegeben, ist das Chrysophanhydroanthron der Hauptbestandteil des Tagayasanpulvers, chemisch sowie pharmakologisch dem Chrysarobin nahe verwandt. Deshalb ist es nötig, beim Arbeiten mit Chrysophanhydroanthron, Tagayasanpulver, namentlich Tagayasanholz gewisse Vorsichtsmaßregeln zu beobachten, d. h. jede

Staubentwicklung zu vermeiden und Gesicht und Hände gegen Berührung mit der Substanz möglichst durch Schutzbrillen, Handschuhe usw. zu schützen.

Nach den oben erwähnten Eigenschaften des Chrysophanhydroanthrons kann man wohl daran denken, daß es ein gutes therapeutisches Ersatzmittel des Chrysarobins sein könnte. Eine Prüfung von klinischer Seite wäre daher sehr erwünscht.

Anmerkung: Nach den Resultaten dieser Arbeit ist die Meinung von Prof. M. Migoshi, die er in einer Arbeit aus dem hiesigen botanischen Institut veröffentlicht hat, zutreffend, daß die Mutterpflanze des Tagayasanholzes Cassia Siamea Lamk. (Cassia florida, Vahl.) sei.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Kaiserl. Universität Tokio.

Über den Einfluß der Temperatur auf die Giftempfindlichkeit des Frosches.

Versuche mit Atoxyl und Colchicin.

Von

Dr. Y. Sanno, Assistenten des Institutes.

Die Körpertemperatur der Kaltblüter ist nicht konstant und variiert gemäß der umgebenden Temperatur, ist daher im Sommer hoch und im Winter niedrig. Der Stoffwechsel und die allgemeinen Lebensäußerungen werden dadurch stark beeinflußt, wie man es leicht an dem Verhalten der Frösche kennen lernen kann, die im Sommer sehr lebhaft sind und im Winter ganz ruhig ohne zu fressen dasitzen und gewöhnlich in den Winterschlaf verfallen.

Die große Mehrzahl von Giften wirkt ziemlich in der gleichen Weise sowohl auf Warmblüter als auch auf Kaltblüter, dabei findet man natürlich mehr oder weniger verschiedene Wirkungsintensitäten. Aber es gibt auch eine Reihe von Giften, die einen großen Unterschied zwischen der Giftigkeit gegen Warm- und Kaltblüter zeigen. Das Colchicin ist fast unwirksam am Frosch, obwohl es auf Warmblüter äußerst giftig wirkt. Oxydicolchicin ist aber ein starkes Gift für beide. Jacobj (1) fand für diese Tatsache die Erklärung, daß das an sich wenig giftige Colchicin im Warmblüterorganismus zu dem stark wirksamen Oxydicolchicin oxydiert wird, während derselbe Prozeß im Kaltblüterkörper wenig oder gar nicht stattfindet. Neuerdings hat Muto (2) im hiesigen Institut eine ähnliche Tatsache mit dem Atoxyl gefunden. Es ist nämlich am Frosch wenig, dagegen am Säugetier stark wirksam. Nach Ehrlich (3) ist das Gift als solches überhaupt wenig wirksam, und der wirksame Körper ist ein Reduktionsprodukt, das sich im lebenden Organismus bildet. Andererseits haben J. Courmont und

A. Doyon (4), und Gumprecht (5) beobachtet, daß das bei gewöhnlicher Temperatur am Frosch vollständig unwirksame Tetanusgift bei Bruttemperatur sehr giftig für ihn wird. Von den oben erwähnten Tatsachen ausgehend, kam ich auf den Gedanken, die Körpertemperatur des Frosches durch Erwärmen zu erhöhen und seine Empfindlichkeit gegen Colchicin und Atoxyl zu prüfen, weil die Funktionen des Organismus mit der steigenden Temperatur sich steigern und dabei Oxydation oder Reduktion der Gifte im Körper lebhafter stattfinden können.

I. Versuche mit Atoxyl.

A. Versuch bei der Zimmertemperatur 17—20 °C.

Die wässerige Atoxyllösung wurde in den Bauchlymphsack der Frösche injiciert. Die Tiere verfallen nach der Injektion in pikrotoxinartige Krämpfe, wenn man eine genügende Menge des Giftes einverleibt. Die minimale tödliche Gabe des Atoxyls ist ungefähr 0,005—0,006 g pro Gramm Körpergewicht.

Versuch I. Oktober 1909.

Versuchstier Rana esculenta. Zimmertemperatur ungefähr 20 ° C. Frische wässerige Atoxyllösung. Subcutan appliciert.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 24,0	0,005	0,12	5. X.	—	—
„ 28,0	0,002	0,56	6. X.	8. X. morgens	2 Tage
„ 21,0	0,01	0,21	„	„	„
„ 33,0	0,0005	0,017	7. X.	—	—
„ 26,0	0,002	0,052	„	—	—
„ 24,0	0,003	0,072	„	—	—

Bis 16. X. beobachtet.

Versuch II. Oktober 1909.

Versuchstier Rana esculenta. Zimmertemperatur 17—20 ° C. Versuchsanordnung wie im Versuch I.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 23,0	0,007	0,161	16. X.	19. X.	3 Tage
„ 27,0	0,006	0,164	„	„	„

Versuch III. Oktober 1909.

Versuchstier — Rana esculenta. Zimmertemperatur 17—20° C. Sonst wie im Versuch I.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 34,0	0,003	0,102	23. X.	—	—
„ 30.0	0,004	0,120	„	—	—
„ 29,0	0,005	0,145	„	29. X.	6 Tage
„ 24,0	0,006	0,144	„	28. X.	5 „

Bis 1. XI. beobachtet.

B. Versuche bei Bruttemperatur.

Die Frösche werden in einem auf 37° C regulierten und gut ventilierten Brutofen eine Zeitlang gehalten, natürlich unter den notwendigen Vorsichtsmaßregeln, um den gesunden Zustand der Tiere zu erhalten. Wurden sie dann mit Atoxyl vergiftet, so zeigten sie sich äußerst empfindlich gegen dasselbe, indem die Vergiftung schon bei einer kleinen Menge eintritt und schneller verläuft.

Versuch IV. Oktober 1909.

Rana esculenta, 24 Stunden im Brutofen; dann Atoxyl in 1 proz. wässeriger Lösung subcutan injiciert.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
männl. 17,0	0,0001	0,0017	29. X.	—	—
„ 15,5	0,0002	0,0031	„	—	—
„ 14,5	0,0003	0,0043	„	—	—
„ 13,0	0,0006	0,0078	„	—	—
„ 15,0	0,0004	0,0060	„	—	—
weibl. 18,5	0.0001	0,0018	„	—	—
„ 18,0	0,0003	0,0054	„	2. X. morgens	5 Tage
„ 23,0	0,0002	0,0046	„	—	—
„ 16,0	0,0005	0,0080	„	1. XI. morgens	4 Tage
, 16,5	0,0004	0.0066	„	—	—
„ 28,0	0,0003	0,0084	„	—	—
„ 38,0	0,0002	0,0074	„	—	—

Am 13. X. Versuch unterbrochen.

Versuch V. November 1909.

Versuchsanordnung wie im Versuch IV.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
männl. 12,0	0,0011	0,0132	16. XI.	23. XI. morgens	7 Tage
„ 13,5	0,0009	0,0125	„	25. XI. „	9 „
„ 15,0	0,0008	0,0120	„	—	—
„ 15,0	0,0007	0,0105	„	2. XII. morgens	16 Tage
„ 16,0	0,0006	0,0096	„	—	—
„ 16,5	0,0005	0,0082	„	—	—
weibl. 23,0	0,0003	0,0070	„	—	—

Am 3. XII. Versuch unterbrochen.

Versuch VI. November 1909.

Versuchsanordnung wie im Versuch IV.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 15,5	0,0007	0,0108	17. XI.	28. XI.	11 Tage
„ 17,0	0,0006	0,0102	„	20. XI.	3 „
„ 21,0	0,0005	0,0105	„	—	—
„ 22,0	0,0004	0,0088	„	—	—
„ 26,0	0,0002	0,0052	„	—	—

Am 3. XII. Versuch unterbrochen.

Versuch VII. Dezember 1909.

Versuchsanordnung wie im Versuch IV.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
wei l. 22,0	0,0006	0,0132	4. XII.	9. XII.	5 Tage
„ 15,0	0,0007	0,0105	„	„	„
„ 25,0	0,0005	0,0125	„	„	„
männl. 11,0	0,0008	0,0088	„	—	—
„ 13,0	0,0007	0,0091	„	7. XII.	3 Tage
„ 18,0	0,0006	0,0108	„	—	—

Am 18. XII. Versuch unterbrochen.

Versuch VIII. Dezember 1909.

Versuchsanordnung wie im Versuch IV.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 21,0	0,0004	0,008	10. XII.	—	—
„ 18,0	0,0005	0,009	„	—	—
„ 17,0	0,0006	0,01	„	—	—
„ 16,0	0,0007	0,011	„	—	—
„ 15,0	0,0008	0,012	„	—	—
„ 12,0	0,0009	0,011	„	25. XII.	15 Tage
„ 11,5	0,0001	0,012	„	—	—

Am 27. XII. Versuch unterbrochen.

Versuch IX. Dezember 1909.

Atoxyl als 2 proz. wässerige Lösung gegeben, sonst wie im Versuch IV.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
männl. 12,0	0,003	0,036	18. XII.	19. XII. morgens tot gef.	1 Tag
„ 16,0	0,002	0,032	„	„	„
weibl. 21,0	0,0015	0,032	„	20. XII. Nacht	2 Tage
„ 19,0	0,002	0,038	„	19. XII. morgens tot gef.	1 Tag
„ 13,5	0,0025	0,034	„	„	„
„ 13,5	0,003	0,040	„	„	„

Versuch X. Dezember 1909.

Versuchsanordnung wie im Versuch IX.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 26,0	0,001	0,026	22. XII.	—	—
„ 16,0	0,002	0,032	„	24. XII. morgens tot gef.	2 Tage
männl. 10,0	0,0025	0,024	„	„	„
„ 8,5	0,005	0,042	„	23. XII. p. m.	1 Tag
„ 10,0	0,003	0,030	„	23. XII. morgens tot gef.	1 Pag

Am 27. XII. Versuch unterbrochen.

Versuch XI. Dezember 1909.

Versuchsanordnung wie im Versuch IX.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	**Zeitdauer bis zum Tode**
weibl. 14,0	0,0008	0,012	12. XII.	—	—
„ 14,0	0 001	0,014	„	—	—
„ 13,0	0.0012	0,016	„	2. XII.	9 Tage
„ 13,0	0,0014	0,018	„	14. „	2 „
männl. 17,0	0,0012	0,02	„	—	—
„ 16,0	0,0014	0,022	„	16. XII.	4 Tage
„ 14,0	0,0016	0,022	„	22. „	10 „
„ 12,0	0,0018	0,022	„	12. „	1 „
„ 18,5	0,001	0,018	„	—	—

Am 27. XII. Versuch unterbrochen.

Die minimale tödliche Dosis des Atoxyls ist also ungefähr 0,0012—0,0014 g pro g Körpergewicht, wenn man Rana esculenta im Brutofen nach der Erwärmung vergiftet.

C. Versuche im Eisschrank.

Die dritte Reihe der Versuche wird an den Fröschen angestellt, die im Eisschranke gehalten sind, um den Einfluß der niedrigen Umgebungstemperatur kennen zu lernen.

Versuch XII. Oktober 1909.

Rana esculenta im Eisschrank (14 ^{0} C) eingelegt, nach 24 Stunden Atoxyl in wässeriger Lösung subkutan injiciert.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
männl. 22,5	0,01	0,225	9. X.	—	—
„ 12,5	0,02	0,250	„	13. X. morgens tot gef.	4 Tage
weibl. 18,0	0,003	0,054	„	—	—
„ 22,0	0,005	0,11	„	—	—
„ 19,0	0,01	0,19	„	—	—

Am 15. X. Versuch unterbrochen.

Versuch XIII. Oktober 1909.

Rana esculenta im Eisschrank (12—14° C). Sonst wie Versuch XII.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 31,0	0,01	0,310	16. X.	—	—
„ 35,0	0,0075	0,262	„	—	—
männl. 17,5	0,008	0,140	„	—	—
„ 17,0	0,009	0,153	„	—	—
„ 18,0	0,007	0,126	„	—	—
„ 20,0	0,006	0,120	„	—	—

Am 26. X. Versuch unterbrochen.

Versuch XIV. Oktober 1909.

Rana esculenta im Eisschrank (11—12° C). Sonst wie Versuch XII.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 37,0	0,010	0,37	27. X.	—	—
„ 31,0	0,015	0,42	„	2. XI.	7 Tage
„ 24,0	0,020	0,48	„	„	„
männl. 19,5	0,025	0,487	„	1. XI.	6 Tage

Am 3. XI. Versuch unterbrochen.

Versuch XV. November 1909.

Rana esculenta im Eisschrank (11—12° C). Sonst wie Versuch XII.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 30,5	0,010	0,305	4. XI.	12. XI.	8 Tage
„ 17,0	0,015	0,255	„	10. „	6 „
männl. 18,0	0,010	0,180	„	14. „	10 „
„ 15,0	0,015	0,225	„	12. „	8 „

Versuch XVI. November 1909.

Rana esculenta im Eisschrank (7—8° C). Sonst wie Versuch XII.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 18,0	0,012	0,21	18. XI.	24. XI.	6 Tage
männl. 19,0	0,010	0,19	„	—	—
„ 12,0	0,015	0,18	„	—	—

Am 28. XI. Versuch unterbrochen.

Versuch XVII. Dezember 1909.

Rana esculenta im Eisschrank (7—8 ° C). Sonst wie Versuch XII.

Körpergewicht	Gabe pro g	Einverleibte Gabe	Zeit der Injektion	Zeit des Todes	Zeitdauer bis zum Tode
weibl. 18,0	0,0125	0,23	10. XII.	—	—
männl. 13,0	0,0125	0,16	"	—	—
weibl. 19,0	0,0100	0,19	9. XII.	—	—
männl. 15,0	0,0100	0,15	"	—	—
weibl. 14,5	0,0200	0,29	10. XII.	22. XII.	12 Tage
männl. 13,0	0,0200	0,26	"	29. "	19 "
weibl. 19,0	0,0075	0,14	9. XII.	—	—
männl. 16,5	0,0075	0,12	"	—	—
weibl. 15,0	0,015	0,23	"	27. XII.	18 Tage
männl. 15,0	0,015	0,23	"	"	"

Am 29. XII. Versuch unterbrochen.

Die minimale tödliche Gabe des Atoxyls ist etwa 0,015 g pro g Körpergewicht, wenn man den Frosch im Eisschrank bei 7—8 ° C hält und dann vergiftet. Das Atoxyl wirkt also etwa 10 mal schwächer als in den Fällen, in denen die Tiere im Brutofen erwärmt werden.

II. Versuche mit Colchicin.

Wie ich schon erwähnt habe, ist das Colchicin für Warmblüter stark giftig, indem bei Hunden schon 1 mg, bei Kaninchen 2—3 mg pro kg Körpergewicht den Tod verursachen. Dagegen ist das Gift an Fröschen fast unwirksam. Oxydicolchicin ist aber für den Frosch ebenso giftig wie für Säugetiere. Jacobj fand für diese eigentümliche Tatsache die folgende Erklärung: Colchicin ist an sich nicht giftig, wird es aber durch Umwandelung in Oxydicolchicin im Organismus. Die Oxydationsprozesse sind sehr lebhaft im Organismus des Warmblüters, im Gegensatz zum Kaltblüterorganismus, dessen Stoffwechsel besonders bei niederer Temperatur sehr träg vonstatten geht. Diese Tatsache bewies Jacobj besonders mittelst Durchblutungsversuchen an überlebenden Warmblüternieren, indem er Colchicin der Durchströmungsflüssigkeit zusetzte und dessen Umwandlung in Oxydicolchicin nachwies. Die Wirkung des Oxydicolchicins an Warmblütern deckt sich vollständig mit denen des Colchicins. Es war daher von besonderem Interesse an Kaltblütern durch Erwärmen die Stoffwechselprozesse quantitativ zu verändern und dann ihre Empfind-

lichkeit gegen Colchicin zu prüfen. Das mir zur Verfügung stehende Colchicinpräparat war von der Firma Merck in Darmstadt bezogen und als „Colchicinum purissimum" bezeichnet. Die minimale tödliche Gabe des Präparates für die Maus ist nach meiner Untersuchung weniger als 0,002 mg pro g Körpergewicht.

A. Versuche bei Zimmertemperatur (13—14° C).

Versuch I. 2. II. 1909.

Zimmertemperatur ungefähr 13° C. Versuchstier Rana esculenta. 2 proz. Colchicinlösung. Subcutan gegeben. Die ersten zwei Fälle unter deutlichen Krämpfen gestorben und die letzten zwei Fälle am 4. II. durch Wiederholung der Injektion der gleichen Menge des Colchicins ebenfalls nach krampfhaften Erscheinungen gestorben.

Körpergewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
weibl. 14,0	1.0	14.0	Tod nach einem Tag
„ 13,0	2.0	21.0	„ „ „ „
„ 18,0	0.25 + 0,25	4.5 + 4.5	Tod nach drei Tagen
männl. 16,0	0.5 + 0,5	8.0 + 8.0	„ „ „ „

Versuch II. 4. II. 1910.

Zimmertemperatur ungefähr 13° C. Versuchstier — Rana esculenta. 2 proz. Colchicinlösung. Subcutan injiciert.

Körpergewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
weibl. 26.0	2.0	52.0	Tod nach 4 Stunden
„ 26.0	1.5	38.0	Tod nach 4 Stunden 50 Minuten

Versuch III. 7. II. 1910.

Zimmertemperatur ungefähr 14° C. Versuchstier — Rana esculenta. 1 proz. Colchicinlösung. Subcutan injiciert.

Körpergewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
weibl. 25.0	0,5	12.0	Bleibt am Leben
„ 24.0	0.25	6.0	„ „ „

Versuch IV. 12. II. 1910.

Zimmertemperatur ungefähr 14 ° C. Sonst wie Versuch III.

Körper-gewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
weibl. 30.0	0.6	18.0	Tod nach 27 Stunden
„ 26.0	0.8	20.0	Tod nach 4 Stunden 45 Minuten

Versuch V. 17. II. 1910.

Zimmertemperatur ungefähr 14 ° C. Versuchstier — Rana esculenta. 2 proz. Colchicinlösung. Subkutan injiciert.

Körper-gewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
weibl. 33.0	0.5	16.0	Tod am 8. Tage
„ 33.0	0.25	8.0	Bleibt am Leben
„ 28.0	1.0	28.0	Tod nach 2 Stunden 15 Minuten

Die minimale tödliche Dose des Colchicin ist 0,5—0,6 mg in der Zimmertemperatur 13—14 ° C pro Gramm Körpergewicht Rana esculenta.

B. Versuche bei Bruttemperatur.

Die Frösche werden wie in den Versuchen mit Atoxyl in einem auf 37° C regulierten und gut ventilierten Brutofen gehalten, dann mit Colchicin vergiftet.

Versuch VI.

12. II. 1910. Rana esculenta in Brutofen gehalten und nach 24 Stunden mit 0,33 proz. Colchicinlösung subcutan injiciert.

Körper-gewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
männl. 17.0	0.02	0.33	Bleibt am Leben
„ 17.0	0.05	0.99	Mittag 14. II. Tod
„ 17.0	0.1	1.65	Morgens 14. II. tot gefunden

Versuch VII.

10. II. 1910. Rana esculenta in den Brutofen eingelegt 11 Uhr a. m. 11. II. 1 proz. Colchicinlösung subcutan injiciert.

Körper-gewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Resultat
weibl. 30.0	0.1	3.0	Nächsten Morgen tot gefunden
„ 20.0	0.2	4.0	„ „ „ „
„ 20.0	0.3	6.0	„ „ „ „

Versuch VIII.

15. II. 1910. Rana esculenta in den Brutofen eingelegt 4 Uhr 10 Min. p. m. 16. II. 0,2 proz. Colchicinlösung subkutan injiciert.

Körpergewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Ausgang
männl. 18.5	0.01	0.2	Bleibt am Leben
weibl. 15.5	0.1	0.5	Tod am Mittag 19. II.
„ 19.0	0.03	0.5	18. II. morgens tot gefunden
männl. 28.0	0.02	0.5	2. II. „ „ „
weibl. 22.0	0.02	0.4	20. II. „ „ „

Versuch IX.

6. III. 1910. Rana esculenta in den Brutofen eingelegt 2 Uhr p. m. 7. III. 0,2 proz. Colchicinlösung subcutan gegeben.

Körpergewicht	Gabe pro g in mg	Einverleibte Gabe in mg	Ausgang
männl. 22.0	0.01	0.22	Am 4. Tag morgens tot gefunden
weibl. 31.0	0.015	0.46	Nächsten Tag morgens tot gefunden

Die Versuche bestätigen unsere Vermutung. Der Oxydationsprozeß wird also durch erhöhte Körpertemperatur sehr gesteigert. Das Colchicin wirkt auf Frösche bei Bruttemperatur ungefähr 50 mal so stark als bei Zimmertemperatur (ca. 14° C).

Zusammenfassung:

Es gibt eine Reihe von Giften, die an Warmblütern stark, bei Kaltblütern dagegen wenig wirksam sind. Bei einigen Giften läßt sich nachweisen oder wahrscheinlich machen, daß die Substanzen erst nach einer chemischen Umwandlung im Organismus giftig werden. Colchicin und Atoxyl gehören zu diesen Giften. Sie sind bei Warmblütern stark wirksam, auf Frösche aber bei Zimmertemperatur bedeutend schwächer und zwar Atoxyl etwa 50 und Colchicin etwa 400 mal. Wenn man aber Frösche im Brutofen erwärmt und ihnen dann die Gifte einverleibt, so findet man die beiden Gifte auffallend stärker wirksam, d. h. das Atoxyl etwa 12fach und Colchicin etwa 50fach stärker.

Somit kann man schließen, daß Atoxyl und Colchicin im erwärmten Kaltblüterorganismus die gleiche lebhafte chemische Umwandlung wie im Warmblüterorganismus erfahren.

Anmerkung: In der Zwischenzeit ist eine Arbeit „Über den toxikologischen Nachweis des Colchicins" von H. Fühner in diesem Archiv Bd. 63 erschienen; er hat konstatiert, daß der bei Zimmertemperatur gegen Colchicin recht unempfindliche Frosch sehr empfindlich wird, wenn man das Tier in den Thermostaten bringt. Sein Ergebnis stimmt mit unseren im großen ganzen überein.

Literaturverzeichnis.

1. Jacobj, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 119.
2. Muto, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 494.
3. Paul Ehrlich, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie S. 165.
4. J. Courmont et A. Doyon, Du Tetanus de la Grenuville. Comptes rendus de la société de biologie 1893.
5. Gumprecht, Pflügers Archiv, 1895, S. 105.

XIV.

Aus dem Institute für experim. Pathologie der
K. k. Universität Innsbruck.

Der anaphylaktische Shock und der Peptonshock.

Von

M. Loewit.

Biedl und Kraus[1]) haben aus der experimentellen Analyse der anaphylaktischen Vergiftung den Schluß gezogen, „daß die anaphylaktische Intoxikation durch ein Gift hervorgerufen wird, welches physiologisch als identisch zu betrachten ist mit dem wirksamen Prinzipe des Wittepepton". Diese Schlußfolgerung wird nicht bloß durch den identischen Effekt der anaphylaktischen und der Peptonvergiftung, sondern auch durch den Umstand begründet, daß mit Serum vorbehandelte Hunde nach der Peptonzufuhr auch auf eine Seruminjektion nicht reagierten, also im Zustande der Antianaphylaxie sich befanden; ferner durch den Umstand, daß mit Serum vorbehandelte Hunde nach dem Abklingen der anapylaktischen Symptome infolge Reinjektion von Serum, nunmehr einen Zustand relativer Peptonimmunität bei Peptonzufuhr darbieten.

Auch für das Meerschweinchen, dem für Anaphylaxiestudien klassischen Versuchstiere, werden von Biedl und Kraus die identischen physiologischen Wirkungen der anaphylaktischen und der Peptonvergiftung nachgewiesen. Für das Kaninchen hingegen stehen den beiden Autoren eigene Erfahrungen über Serumanaphylaxie nicht zu Gebote, es wird aber betont, daß eine typische Peptonwirkung bei Kaninchen nicht zustande kommen soll.

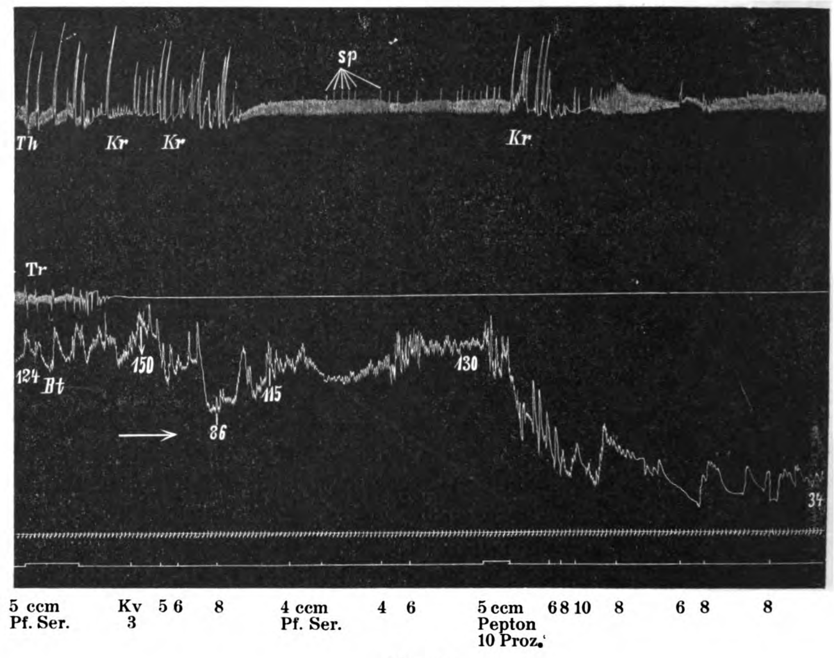
Gegen diese Auffassung des anaphylaktischen Shockes bei Hunden hat bereits Manwaring[2]) Stellung genommen, indem er zeigen konnte, daß einige (drei) mit Serum vorbehandelte Hunde

1) Biedl und Kraus im Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforschung, herausgeg. von Kraus u. Levaditi. I. Ergänzgsband. Jena 1911. p. 255.

2) W. H. Manwaring, Ztschr. f. Immunitätsforschg. etc. Bd. 8. 1911. p. 589.

nach Ablauf des durch Serum ausgelösten anaphylaktischen Shockes zwar für eine zweite Seruminjektion unempfindlich geworden waren, dagegen auf Peptonzufuhr noch stark reagierten. Manwaring schließt daraus, „daß der Mechanismus, der bei dem anaphylaktischen Shock des Hundes in erster Linie reagiert, sich wenigstens teilweise von dem bei dem Peptonshock reagierenden unterscheiden muß".

Aus einer Studie über den anaphylaktischen Shock an Meerschweinchen und Kaninchen will ich hier drei Kurvenbilder erläutern, welche zeigen, daß auch bei diesen Tieren analoge Verhältnisse bestehen, wie sie Manwaring für den Hund beschrieben hat.



5 ccm Pf. Ser. Kv 3 5 6 8 4 ccm Pf. Ser. 4 6 5 ccm Pepton 10 Proz. 6 8 10 8 6 8 8

Fig. I.

Kurve 1 (Fig. I) stammt von einem mit Pferdeserum vorbehandelten Meerschweinchen (Prot. Nr. 28, Versuch. No. 56, Gewicht 680 g). Die Vorbehandlung erfolgte in der Zeit vom 28. Febr. bis 8. März 1911 mit einer dreimal in Abständen von 3—4 Tagen wiederholten subkutanen Injektion von je 2 ccm eines mit 0,7 proz. Kochsalzlösung im Verhälthältnis von 1 : 10 verdünnten Pferdeserum. Die Reinjektion geschah am 7. April intravenös herzwärts am Kymographion mit Vollserum, nachdem das Tier vorher auf dem gleichen Wege zur Verhinderung der Blutgerinnung Hirudin erhalten hatte. Diese Art der Vorbereitung gilt für alle Meerschweinchen, die Kaninchen wurden ohne Hirudin untersucht.

Die Verzeichnung des Blutdruckes (Bt) erfolgte durch die linke Carotis vermittels eines kleinen Quecksilbermanometers; die Abszisse wird durch die Horizontallinie der Zeitmarken notiert, deren jede einzelne 5 Sekunden entspricht.

Die Verzeichnung der Atmung geschah meistens in doppelter Weise: die mit Tr bezeichnete Kurve entspricht den Volumschwankungen der Lungen und wurde in der Weise gewonnen, daß die Trachea des Tieres mit einer großem Atemflasche und diese mit einem Mareyschen Tambour verbunden wurde. Die Abwärtsbewegung des Schreibhebels entspricht hier der Inspiration. Die obere mit Th bezeichnete Atemkurve enspricht den Exkursionen der Brust- und Bauchmuskulatur in der Zwerchfellgegend, indem hier eine größere Marey'sche Kapsel aufgesetzt und mit einem Tambour verbunden wurde. Auf diese Weise war es möglich auch die künstliche Ventilation in dieser Kurve zu verzeichnen. Die Aufwärtsbewegung des Schreibhebels in der Kurve Th entspricht der Inspiration.

Die künstliche Ventilation wurde mit dem elektrisch betriebenen großen Heringschen Respirationsapparat vorgenommen, der eine ausgiebige Verstärkung der Ventilationsgröße gestattet. Die Stellung Kv 2—3 genügt zur reichlichen Lüftung von Meerschweinchen und Kaninchen, bei Kv 8—10 können bereits große Tiere (Hunde, Kälber usw.) entsprechend ventiliert werden.

Die Kurve I zeigt nun wie rasch nach der Reinjektion von 5 ccm Pferdeserum der akute anaphylaktische Shock eintritt. Auf eine nähere Schilderung der Veränderungen im Blutdruck und in der Atmung soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden; ich behalte mir vor, darauf bei einer andern Gelegenheit zurückzukommen. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß die Spontanatmung bei anfänglicher Verkleinerung der Volumschwankungen der Lunge mit nachfolgenden vertieften und allmählich seltener und flacher werdenden Atmungen sehr bald erlischt. Die obere Th-Kurve zeigt nun, wie um diese Zeit kräftige vielfach mit Krämpfen (Kr) einhergehende Innervationen der Brust- und Bauchmuskulatur einsetzen, die aber gegen den bestehenden Bronchospasmus keine Luft zu den Lungen fördern, was mit den Angaben von Biedl und Kraus und den von ihnen mitgeteilten Kurvenbildern in voller Übereinstimmung steht.

Wird nun um diese Zeit (bei Marke KV3 der untersten Linie) mit einer schwachen künstlichen Ventilation (bei Hubhöhe 3) eingesetzt, so tritt keine Lüftung der Lungen ein, die Dyspnoe des Tieres nimmt zu, es tritt eine starke (wahrscheinlich dyspnoische) Blutdrucksteigerung (von 124 auf 150 mm Hg) mit nachfolgender Blutdrucksenkung auf 86 mm Hg ein, trotzdem inzwischen die Hubhöhe des Ventilationsapparates auf 5 und auf 6 gesteigert worden war, wobei aber eine Lüftung der Lungen gleichfalls noch nicht erfolgt.

Erst bei einer Steigerung der Ventilationsgröße auf 8 gelingt es

bald den Widerstand des Bronchospasmus zu überwinden, es treten zunächst kleine allmählich größer werdende Exkursionen in der oberen (Th) Kurve ein, welche der Lüftung der Lunge entsprechen. Die sich nach einiger Zeit einstellenden vereinzelten und rhythmisch wiederkehrenden stärkern Exkursionen (sp) entsprechen spontanen Atmungen des Tieres, von welchen bei dieser Art der Verzeichnung der künstlichen Atmung die tiefern Atemzüge auch während der künstlichen Ventilation zur Aufschreibung gelangen.

Ein Lungenödem war bei diesem Tiere im Gefolge des anaphylaktischen Shockes, im Gegensatze zu vielen anderen Tieren, nicht eingetreten. Die Lüftung der Lungen erfolgt infolgedessen auch bei nachträglicher Verkleinerung der Hubhöhe auf 4 und 6 noch so ausgiebig, daß der Blutdruck wieder seinen ursprünglichen Wert nahezu erreicht (115 mm Hg). Nun wurden neuerdings 4 ccm Pferdeserum auf die gleiche Weise einverleibt [1]). Der Effekt besteht nur in einer vorübergehenden schwachen Blutdrucksenkung und auch in der Atmung treten keinerlei Veränderungen auf. Das Tier befand sich also im Zustande der Serumunempfindlichkeit oder der Serumantianaphylaxie.

Nun werden 5 ccm einer 10 proz. Peptonlösung intravenös injiziert, worauf binnen kurzem der typische Peptonshock im Blutdruck und in der Atmung eintritt. Der Blutdruck sinkt unter Auftreten hochgradiger Herzunregelmäßigkeiten und Druckschwankungen, die zum Teil auf die inzwischen eingetretenen Krämpfe zurückzuführen sind, rapid ab und verharrt dann durch lange Zeit auf niederen Werten (30—34 mm Hg); ein Wiederanstieg erfolgt nicht mehr, trotzdem die künstliche Ventilation wieder gut funktionierte.

Die nach der Peptoninjektion eingetretene Veränderung der künstlichen Ventilation läßt auch hier einen intensiven Widerstand in den luftzuführenden Wegen (Bronchospasmus) erschließen; sie ruft bei Ventilationsgröße 6—8 keine Lüftung der Lunge hervor, erst bei Hubhöhe 10 kann der Widerstand überwunden werden. Trotz genügender Blasungen tritt aber eine Erholung des Blutdruckes nicht mehr ein. Ein Lungenödem war auch nach der Peptoninjektion nicht vorhanden und konnte auch bei der Sektion des Tieres nur in einem Lungenlappen in sehr geringem Grade erkannt werden.

Es war also bei diesem Tiere im Zustande der Serumantianaphylaxie noch ein deutlicher und typischer Peptonshock zu erzielen,

1) Durch ein Versehen wurde die Markierung nicht geschlossen, sondern nur durch zwei kurze Marken zu Beginn und am Ende der Injektion gezeichnet.

woraus gefolgert werden muß, daß eine Unempfindlichkeit gegen Serum nicht auch eine Unempfindlichkeit gegen Pepton bedeuten muß, mit anderen Worten, daß der Mechanismus des anaphylaktischen Shockes und jener des Peptonshockes in solchen Fällen nicht identisch sein kann.

Bei der Beschreibung der folgenden Kurvenbeispiele kann ich mich kürzer fassen.

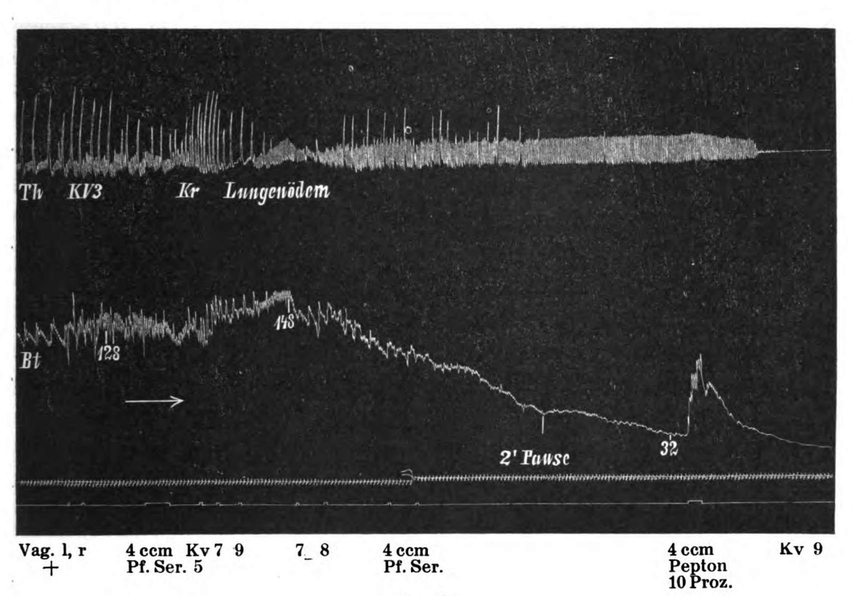


Fig. II.

Kurve II (Fig. II.) stammt gleichfalls von einem mit Pferdeserum vorbehandelten Meerschweinchen (Prot. Nr. 22, Versuch Nr. 62, Gewicht 355 g), das in der Zeit vom 21. bis 27. Febr. 1911 dreimal in Abständen von 3—4 Tagen je eine subkutane Injektion von 0.2 Pferdeserum in 1.8 ccm 0.7 proz. Nacl-Lösung erhalten hatte. Die Reinjektion von Pferdevollserum erfolgte am 14. April 1911 am Kymographion durch die Iugularvene herzwärts. Die übrige Versuchsanordnung war die gleiche, die gelegentlich der Kurve I beschrieben wurde.

Beide Nervi vagi wurden aus hier nicht näher zu erörternden Gründen — ich komme ein andermal hierauf zurück — gleich zu Beginn des Versuches am Halse durchschnitten (Marke Vag. l, r, +) und sofort mit der künstlichen Atmung bei Hubhöhe 3 (KV3) eingesetzt, da auf Grund mehrfacher Erfahrungen Meerschweinchen mit doppelseitig durchnittenen Nv. vagis sehr bald spontan zu atmen aufhören; die Trachealatmungen des Tieres konnten daher nicht registriert werden. Die künstliche Ventilation bei Hubhöhe 3 bewirkte

eine entsprechende Lungenlüftung[1]). Das Herz arbeitet nach der Vagusdurchschneidung bei relativ hohem Drucke (128 mm Hg) arhythmisch.

Nach der intravenösen Injektion von 4 ccm Pferdeserum stellt sich im Blutdrucke ein nur allmählich sich entwickelnder Anstieg (auf 148 mm Hg) ein und erst 3.6 Minuten nach Beginn der Seruminjektion tritt ein langsam sich vollziehender und trotz wirksamer künstlicher Ventilation unaufhaltbarer Druckabfall (bis 32 mm Hg) ein. In eine nähere Erörterung dieser auffallenden Wirkung auf den Blutdruck soll bei einer andern Gelegenheit eingetreten werden, ich möchte hier nur kurz bemerken, daß, meiner Anschauung nach, unter den gegebenen Verhältnissen von einer chronischen anaphylaktischen Shockwirkung auf Herz und Gefäße nicht gesprochen werden kann, die allmählich eintretende Blutdrucksenkung hier vielmehr andere Gründe haben dürfte. Es kann also bei der Kurve II im unmittelbaren Anschlusse an die Reinjektion nur von dem Beginne einer akuten shockartigen Wirkung auf den Blutdruck gesprochen werden, die aber durch die erfolgreiche künstliche Ventilation wieder behoben wird.

Der Erfolg der Reinjektion auf die Atmung in der Kurve II entspricht der typischen Shockwirkung bei anaphylaktischen Meerschweinchen. Man sieht wie die künstliche Ventilation (bei Hubhöhe 3) bald unwirksam wird, es ist also auch hier sehr bald der charakteristische Bronchospasmus eingetreten, der auch bei Verstärkung der Ventilationsgröße auf 5 und 7 nicht überwunden wird, erst bei Hubhöhe 9 beginnen schwache, allmählich ergiebiger werdende Einblasungen, die später auch bei Hubhöhe 7 kräftige Ausschläge bewirken.

Inzwischen war aber im unmittelbaren Anschluß an die erfolgreichen Einblasungen bei 9 ein äußerst heftiges Lungenödem bei dem Tiere aufgetreten, das im anaphylaktischen Shock bei Meerschweinchen in wechselnder Intensität zwar nicht regelmäßig, aber doch in vielen Versuchen zustande kommt. Im gegebenen Falle war das Lungenödem so stark, daß blutigschaumige Flüssigkeit in der Trachea

---

1) Aufgespannte Meerschweine zeigen in manchen Fällen, sobald eine Trachealkanüle eingeführt ist, eine sehr rasche Atmung, welche von einer rhythmisch sich einstellenden Vertiefung der Atmung und Unruhe des ganzen Tieres begleitet ist, worauf in Kurve I und II die in kleinen Zeitabständen sich wiederholenden starken Ausschläge des Atemschreibers am Beginn von Th zurückzuführen sind.

aufstieg und sich aus derselben nach außen ergoß. Bei den künstlichen Ventilationen wurde diese Flüssigkeit immer wieder gegen das Lungenparenchym angesaugt und dann wieder ausgepumpt, wodurch eine hochgradige bei der spätern Sektion erkannte Durchtränkung der stark geblähten und im Zustande einer Art von Splenisation befindlichen Lungen sich entwickelte.

Es kann daher nicht Wunder nehmen, daß der Erfolg der künstlichen und kräftigen Ventilation kein ausreichender war, und daß trotz derselben das Blut des Tieres einen immer stärkeren dyspnoischen Charakter annahm. Der früher erwähnte langsame und konstante Abfall des Blutdruckes trotz ausgiebiger künstlicher Atmung dürfte auch zum größten Teil auf diese Verhältnisse zurückzuführen sein.

In dieser Periode des abfallenden Blutdruckes wurde nun eine zweite intravenöse Seruminjektion (4 ccm) mit völlig negativem Erfolge vorgenommen: im Ablauf der Blutdrucksenkung tritt keine merkliche Änderung ein und ebenso wenig wird der Erfolg der künstlichen Atmungen nach dieser Injektion beeinflußt. Es darf also auch hier der Bestand einer Serumunempfindlichkeit (Antianaphylaxie) als erwiesen angesehen werden.

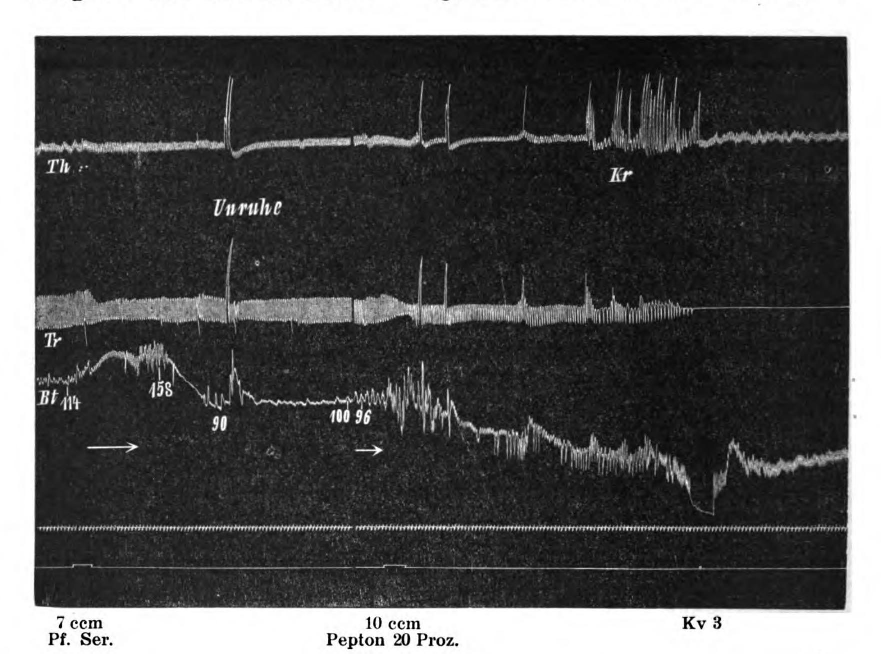
Bei bereits hochgradig abgesunkenem Blutdruck (32 mm Hg) wurden dann 4 ccm einer 10 proz. Peptonlösung herzwärts injiziert, worauf nach einer vorübergehenden, wohl teilweise auf die Flüssigkeitsvermehrung im Gefäßsystem zurückzuführenden Blutdrucksteigerung ein weiteres Absinken des Blutdruckes und ein allmähliches Verschwinden der Herzschläge erfolgt.

In der Kurve der künstlichen Ventilationen vollzieht sich aber sehr bald nach der Peptoninjektion eine deutliche vorwiegend, inspiratorische Verkleinerung der Exkursionen, die nur auf eine neuerliche Widerstandserhöhung innerhalb der Atmungswege, also, da das Lungenödem sich gleich geblieben war, auf einen neuerlich durch das Pepton veranlaßten Bronchospasmus zurückgeführt werden kann, der sehr bald die künstliche Ventilation bei Hubhöhe 7, und auch bei einer Verstärkung auf 9 unwirksam machte.

Es war also auch in diesem Versuche, analog wie bei dem vorausgehenden, noch ein typischer Bronchospasmus durch Peptonwirkung auszulösen (Biedl und Kraus), nachdem kurze Zeit vorher im Gefolge eines serumanaphylaktischen Shockes gleichfalls Bronchospasmus eingetreten und durch künstliche Ventilation überwunden war. Also auch hier eine Peptonwirkung im Zustande der Serumantianaphylaxie, ähnlich wie im ersten Versuche.

Bei der Kurve III (Fig. III) handelt es sich um ein mit Pferdeserum vorbehandeltes Kaninchen (Prot. Nr. 17, Versuch 61, Gew. 1530 g), das in der Zeit vom 21. Febr. bis 8. März 1911 drei intravenöse (Ohrvene) und zwei subkutane Injektionen von je 0.2 ccm Pferdeserum in 1.8 ccm 0.7 proz. Kochsalzlösung in Zwischenräumen von 3—4 Tagen erhalten hatte. Die Reinjektion von Pferdevollserum wurde am 13. April 1911 am Kymographion durch die Jugularvene herzwärts vorgenommen.

Der akute zum Tode führende anaphylaktische Shock bei Kaninchen, der durch ein konstantes Absinken des Blutdruckes und durch ein mehr weniger rasches Versiegen der Atmung charakterisiert ist, tritt bekanntlich bei diesen Tieren nicht regelmäßig auf. Zur Erläuterung der hier interessierenden Frage über das Verhalten der Pepton-



7 ccm Pf. Ser. 10 ccm Pepton 20 Proz. Kv 3

Fig. III.

wirkung nach vorausgegangener und abgeklungener anaphylaktischer Serumwirkung sind auch solche im akuten Shock zugrunde gehende Kaninchen ganz ungeeignet, da hier im Gegensatze zu Meerschweinchen, durch rechtzeitiges Einsetzen der künstlichen Ventilation weder eine Restitution des Blutdruckes noch der Atmung gelingt, die nachträgliche Peptonprobe daher nicht vorgenommen werden kann.

Besser geeignet zu diesen Versuchen sind solche Kaninchen, bei welchen nach der Reinjektion die im Blutdruck und Atmung eintreten-

den anaphylaktischen Erscheinungen sich spontan wiederum ausgleichen, und bei welchen eine nachträglich vorgenommene Seruminjektion die Unempfindlichkeit gegen die Serumwirkung erweist.

Ein solcher Fall liegt auch der Kurve III zugrunde. Der Blutdruck zeigt nach der Seruminjektion unter Auftreten verstärkter und verlangsamter Herzschläge (wahrscheinlich Vaguspulse) einen kurzdauernden Anstieg (von 114 auf 158 mm Hg), dem nun ein rapider und ziemlich steiler Abfall mit sehr schwachen und beschleunigten Herzschlägen folgt. Der Abfall begrenzt sich jedoch bei 90 mm Hg, worauf wieder ein langsames Ansteigen des Blutdruckes einsetzt.

Die Veränderungen der Atemtätigkeit kommen namentlich in der Tr-Kurve zum Ausdruck, sie sind jedoch geringgradig, gleichen sich nach einiger Zeit vollständig aus und sollen hier nicht weiter erörtert werden.

Eine nachfolgende Seruminjektion (5 ccm) erwies sich wirkungslos, nur der Blutdruck zeigte, ähnlich wie in Kurve I, eine geringgradige vorübergehende Senkung. Das diesbezügliche Kurvenstück wurde der Raumersparnis halber zwischen dem mit 100 und 96 bezeichneten Teile der Kurve ausgeschaltet.

Eine nachfolgende Peptoninjektion (10 ccm einer 20 proz. Lösung[1]) bewirkt nunmehr das typische langsame Absinken des Blutdruckes und das allmähliche Versiegen der Spontanatmung mit schließlichen (dyspnoischen) Krämpfen der Körpermuskeln (Kr.) und verlangsamten wahrscheinlich infolge dyspnoischer Vaguserregung bedingter Herzschlägen. Der Blutdruck sinkt schließlich unter vollständigem Aussetzen der Herzkontraktionen bis nahe zur Nullinie ab, restituiert sich aber nach dem Einsetzen künstlicher Ventilation (K V. 3. Hubhöhe 3) wieder bis zu einem gewissen Grade. Eine Wiederherstellung der Spontanatmung kommt nicht mehr zustande, das sofortige Wiedererscheinen der Thoraxbewegungen bei der schwächsten künstlichen Ventilation (Hubhöhe 3) weist darauf hin, daß eine Widerstandserhöhung (Bronchospasmus) in den Luftwegen, in Übereinstimmung mit den vorliegenden Angaben für das Kaninchen, nicht bestand; ein Lungenödem fand sich nicht vor, die Lungen waren nicht geschwellt, das dem Herzen entzogene Blut war nach 24 Stunden noch flüssig, das Serum hellgelb.

Bei einem weitern Versuche, dessen Kurve hier nicht reproduziert ist, handelt es sich um ein Meerschweinchen (Prot. Nr. 36, Versuch 66,

1) Zur Erzielung von Vergiftungserscheinungen müssen bei Kaninchen große Dosen verwendet werden (Pick u. Yamanouchi, Ztschr. f. Immunitfor. Bd. 1. 1909. p. 676 f).

Gew. 440 g), das in der Zeit vom 21. bis 29. März 1911 in 3—4 tägigen Zwischenräumen dreimal mit je 0.2 ccm Rinderserum in 1.8 ccm 0.7 proz. NaCl-Lösung vorbehandelt wurde. Die Reinjektion von 2 ccm Rinderserum intravenös wurde am 28. April am Kymographion vorgenommen, nachdem das Tier kurz vor der Reinjektion eine langsame intravenöse Salzzufuhr nach dem Vorgange von Friedberger und Hartoch[1]) erhalten hatte. Der Blutdruck war infolgedessen zu Beginn des Versuches niedrig, zeigte jedoch steigende Tendenz bei verhältnismäßig kräftigen Herzkontraktionen. Die spontane Atmung war ausgiebig und vollständig regelmäßig.

In Übereinstimmung mit den Angaben von Friedberger und Hartoch zeigt sich nun, daß an diesem „Salztiere" die Reinjektion von 2 ccm Rinderserum keinen anaphylaktischen Shock auslöst, während bei zwei in gleicher Weise mit Rinderserum aber ohne Salzzufuhr vorbehandelten Kontrolltieren der gleichen Serie ein typischer zum Tode führender Shock bei der Reinjektion von 2 ccm Rinderserum zustande kam. Es traten zwar nach der Reinjektion ein schwaches Sinken des Blutdruckes, sowie eine deutliche Verkleinerung und Unregelmäßigkeiten des Herzschlages ein, die als Anfänge anaphylaktischer Wirkungen gedeutet werden können, dieselben gleichen sich jedoch, ebenso wie gleichzeitig aufgetretene krampfhafte Zuckungen des Tieres, sehr bald aus. Eine zweite Injektion von 2 ccm Rinderserum ist nun völlig wirkungslos, das Tier befindet sich mithin gleichfalls im Zustande der Serumunempfindlichkeit.

Trotzdem ergab eine nachfolgende Injektion von 5 ccm Pepton 10 proz., also die gleiche Menge, die auch an Normaltieren zur Auslösung eines Shockes notwendig ist, einen typischen Peptonshock, der sich in der charakteristischen Blutdrucksenkung und im Bronchospasmus äußert; der letztere konnte bei einer Hubhöhe der künstlichen Ventilation zwischen 4 und 5 überwunden werden, worauf auch ein geringgradiger Anstieg des Blutdruckes einsetzte. Am Schlusse des Versuches trat schwaches Lungenödem auf, das auch bei der Sektion in den stark geblähten Lungen konstatiert wurde.

Wenn nun auch bei dem letzten Tiere von einer Serumantianaphylaxie nicht gesprochen werden kann, da ein anaphylaktischer Shock bei dem „Salztiere" überhaupt nicht ausgelöst werden konnte, so lehrt doch auch dieser Versuch übereinstimmend mit den drei erstgenannten, daß der Peptonshock bei Meerschweinchen und Kaninchen auch unter

---

1) Friedberger und Hartoch, Ztschr. f. Immunitforsch. Bd. III 1909 p. 619 f.

solchen Versuchsbedingungen zustande kommen kann, wo ein Zustand der Serumunempfindlichkeit besteht, es kann also der Mechanismus des anaphylaktischen Shockes nicht vollständig identisch mit jenem des Peptonshockes sein.

Vom Standpunkte der durch Friedberger und seinen Schüler vertretenen Auffassung, daß die Verarmung des Blutes an Komplement im anaphylaktischen Shock eine wesentliche Grundbedingung für die Auslösung der anaphylaktischen Vergiftungserscheinungen bildet, das sich nur allmählich wieder regeneriert[1]), und das bei dem „Salztiere" infolge des hohen Salzgehaltes des Blutes verhindert ist, sich an der bei der Anaphylaxie sich bildenden Eiweiß-Antieiweißverbindung zu verankern, wodurch die Auslösung der Vergiftungserscheinungen unterbleibt, könnte man daran denken, daß eine Differenz bei der Auslösung des anaphylaktischen und des Peptonshockes unter den gegebenen Verhältnissen in dem geänderten Komplementgehalte des Blutes gelegen ist, mit anderen Worten, daß der Peptonshock bei bestehender Antianaphylaxie auch im Zustande des Komplementmangels oder der Komplementverarmung, beim „Salztiere" jedoch auch im Zustande der behinderten Komplementverankerung noch ausgelöst werden kann, während der anaphylaktische Shock die Mitwirkung des Komplementes voraussetzt. In weitern Versuchen soll geprüft werden, ob diese Deutung wirklich zutrifft, und ob es auch gelingt bei mit Serum vorbehandelten Tieren nach einer wirksamen Peptoninjektion noch einen anaphylaktischen Shock zu erzielen. Die Deutung der Erscheinungen bei Kaninchen, die dem anaphylaktischen Shock nicht erliegen, die vielmehr nur spontan sich ausgleichende Veränderungen darbieten, erheischen jedenfalls eine besondere Berücksichtigung.

---

1) l. c. p. 597.

XXV.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. von Grützner).

Experimentelle Studien über die blutdrucksteigernde Wirkung des Pituitrins (Hypophysenextrakt).

Von

Dr. **Rudolf Klotz**,
Assistent der Universitäts-Frauenklinik zu Tübingen.

(Mit 3 Kurven.)

Die therapeutische Verwendung des Pituitrins, welche ich in Fällen von Blutdrucksenkung bei den bekannten physiologischen Eigenschaften [1]) des Hypophysenextraktes für aussichtsreich hielt, machte einige Versuche am Tiere notwendig. Die Resultate derselben werden in dieser Arbeit mitgeteilt. Über die klinischen Erfolge habe ich zum Teil bereits in Baden-Baden in der Sitzung der Oberrheinischen gynäkologischen Gesellschaft berichtet.

Experimentelle Blutdruckversuche mit Hypophysenextrakt wurden schon mehrfach ausgeführt, so von Oliver und Schäfer, Howell, Livon, Schäfer und Vincent, de Cyon, Silvestrini, Garnier und Thaon, Hallion und Carrion, Delille, Bell u.a.m. Dieselben wurden fast ausschließlich am gesunden Organismus vorgenommen. Meine Versuche, die an 21 Tieren (Kaninchen und Katzen) angestellt wurden, sollten vor allem den Effekt des Hypophysenextraktes auf das durch Blutdrucksenkung veränderte Zirkulationssystem klar legen. Ich benutzte dazu die englischen Präparate, die unter dem Namen Pituitrin von Burroughs Wellcome & Co. und Parke, Davis & Co. [2]) in den Handel gebracht werden. Das Pituitrin wird aus dem infundibulären Anteil der Glandula pituitaria des Rindes als wässeriges

---

1) Vgl. meinen in Baden-Baden gehaltenen Vortrag, veröffentlicht in der Münch. Med. W. Nr. 21. S. 1119.

2) Beide Firmen stellten mir in liberaler Weise Pituitrin unentgeltlich zur Verfügung.

Extrakt gewonnen und durch Kochen sterilisiert. Es stellt also ein koktostabiles, eiweißfreies Präparat dar. Parke, Davis & Co. setzen ihm behufs besserer Konservierung Chloreton zu. Die Experimente führten zu folgendem Ergebnis:

Normales Tier. (Versuch I bis IV.)

Spritzt man einem normalen Kaninchen Pituitrin intravenös ein, so macht sich eine sofortige Wirkung geltend. Und zwar kommt es zunächst, wenn die Dosis groß ist (0.1 Hypophysensubstanz) zu einem ganz kurzen Anstieg des Blutdruckes, wie Kurve I erkennen läßt, dem ein ebenso kurz dauernder Abfall folgt; beide können hohe Werte erreichen (in Versuch 2 betrug die Senkung z. B. 43 Proz.). Nunmehr schließt sich eine Blutdruckerhöhung von 5 bis 6 Minuten Dauer an, die eine maximale Blutdrucksteigerung mäßiger Höhe (durchschnittlich 32 Proz.) aufweist. Gleichzeitig erkennt man, daß die Pulsationen, nachdem sie während des initialen Anstieges und Abfalles kleiner geworden sind, während der Blutdruckerhöhung beträchtlich zunehmen; auch noch eine Zeitlang nach derselben zeigen sie sich verstärkt. Diese erheblichen initialen Schwankungen sind zu vermeiden, wenn man kleine Dosen gibt (cf. Versuch III und Kurve 2).

Bei intramuskulärer Applikation kann der Effekt schon nach einigen Sekunden bemerkbar werden. Zuweilen tritt derselbe aber erst später (bis 5/4 Minuten nach der Injektion) ein. Es hängt dies wohl davon ab, ob beim Einstechen der Kanüle größere Gefäße verletzt wurden, und auf diesem Wege das Medikament direkt in die Blutbahn gelangte. Obgleich eine viermal so hohe Dosis (0,4 Hypophysensubstanz) wie bei der intravenösen Injektion gewählt wurde, dauerte die Steigerung nicht länger als bei dieser an, und ihr Maximum betrug nur ca. 10 Proz. (Versuch IV). Es folgte nun eine Senkung mit einem Minimum von 14 Proz., die 4 bis 5 mal solange anhielt, wie die Blutdruckerhöhung. Erst ganz langsam erholte sich der Blutdruck wieder. Die initialen Schwankungen fehlen entweder ganz oder so gut wie vollständig.

Nachdem ich mich überzeugt hatte, daß beide Pituitrine: Burroughs, Wellcome & Co. und Parke, Davis & Co. ceteris paribus von gleichstarker Einwirkung auf den Blutdruck waren, wandte ich mich Versuchen mit künstlicher Blutdrucksenkung zu.

Blutdrucksenkung durch Aderlaß. (Versuch V und VI.)

Zum Unterschied von normalem Tiere kam es hier bei intramuskulärer Injektion der gleichen Dosis zu einer Blutdruckerhöhung von

ca. zehnmal so langer Dauer (50 Minuten) mit einem Maximum von 17 Proz. Es ist dies eine sehr interessante Tatsache, daß das Pituitrin beim geschädigten Organismus einen viel sichtbareren Effekt ausübt, als beim gesunden. Sie kehrte bei allen übrigen Blutdrucksenkungsversuchen gesetzmäßig wieder. Ich suchte dieselbe bereits in Baden-Baden mit einer gesteigerten Erregbarkeit bzw. Überempfindlichkeit der für Pituitrin empfänglichen Zellkomplexe bei dem durch Blutdrucksenkung geschädigten Organismus analog der Beurteilung neuerer Versuche mit Digitalis in der Nierenpathologie (Hedinger) zu erklären. Daß es sich in dem Versuch nicht um eine zufällige spontane Erholung des Tieres handelte, ist dadurch erwiesen, daß der Blutdruck nach dem fast eine Stunde lang währenden Anstieg wieder beinahe zu der anfänglichen Druckhöhe absank. So sieht die Blutdruckkurve bei einem zur Ader gelassenen Tier, das sich von selbst erholt, nicht aus, wie ich in Versuch VI nachweisen konnte.

In Versuchen, wo die

Blutdrucksenkung durch Eventration der Därme

(Versuch VII) herbeigeführt wurde, gelang es mir ebenso, wie bei

medikamentöser Blutdrucksenkung durch Cholin

(Versuch VIII) den Blutdruck beträchtlich zu heben.

Toxische Blutdrucksenkung. (Versuch IX bis XII.)

Als Paradigma benutzte ich dazu die Peritonitis; denn wie Heineke gezeigt hat, kommt es bei dieser infolge einer zentralen Vasomotorenlähmung zu einer Blutdrucksenkung. Durch Darmriß rief ich beim Kaninchen eine Bauchfellentzündung hervor. Während ich in meinen bisherigen Experimenten nur hatte zeigen können, daß auf die durch Pituitrin hervorgerufene Blutdrucksteigerung eine Senkung folgte, die sich allmählich wieder erholte, konnte ich in den Peritonitisversuchen nachweisen, daß bei intravenöser Injektion der ersten, längere Zeit anhaltenden Blutdrucksteigerung mit nachfolgender Senkung ein erneuter Anstieg von beträchtlicher Dauer (ca. 5/4 Stunden im Versuch XI — cf. Kurve III) sich anschloß.

Ich stellte meine Experimente in verschiedenen Stadien der Erkrankung an. In Versuch IX, wo das Kaninchen bei der Vornahme der Blutdruckuntersuchung einen nur leicht erkrankten Eindruck machte, und die Blutdrucksenkung nur wenig ausgesprochen war, gelang es mir durch Pituitrin nicht, eine lang anhaltende nachträgliche Blutdruckerhöhung hervorzurufen, sondern dieselbe dauerte nur sechs Minuten und war von geringer Höhe. Anders beim Versuchstier X.

Dieses war dem äußeren Anschein nach schon schwer erkrankt: es ließ den Kopf hängen, die Atmung zeigte sich behindert und die Temperatur betrug rektal 40,2. Hier erzielte ich, obwohl auch bei ihm eine erhebliche Blutdruckerniedrigung noch nicht vorhanden war, doch eine dreiviertel Stunden währende nachträgliche Blutdrucksteigerung. Und im dritten Fall (Versuch XI — cf. Kurve III) wo neben der ziehenden Atmung eitrige Sekretion der Konjunktiven und der Nasenschleimhaut vorhanden, und der Blutdruck stark gesenkt war (58 mm Hg bei einem 3000 g schweren Kaninchen!), hielt die nachträgliche Blutdruckerhöhung während des ganzen Versuches, der nach fünfviertel Stunden aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußte, an. Bei allen drei Tieren fand sich bei der Sektion eine jauchige Peritonitis.

Bei intramuskulärer Injektion (Versuch XII) gelang es mir nicht, im Tierexperiment eine Blutdruckerhöhung zu finden, welche sich der eine halbe Stunde lang dauernden ersten Blutdrucksteigerung angeschlossen hätte. Es ist dies aber verständlich: da schon in den Versuchen mit intravenöser Injektion der nachträgliche Anstieg relativ spät eintrat, so war anzunehmen, daß derselbe bei intramuskulärer Applikation mit seinen, naturgemäß langsamer ablaufenden, Reaktionen im Tierexperiment, das man ja aus äußeren Gründen nicht gut stundenlang ausdehnen kann, überhaupt nicht nachweisbar sei. Hingegen gelang es mir in der klinischen Beobachtung beim Menschen eine nachträgliche Blutdruckerhöhung zu konstatieren. Der eben erwähnte Nachteil des Tierversuches machte es mir auch unmöglich, den Ablauf der Wirkung des Pituitrins bei intramuskulärer Verabreichung festzustellen; bei intravenöser Injektion ist nach ca. dreiviertel Stunden kein Effekt mehr sichtbar (Versuch III). Bevor die Wirkung der ersten Injektion abgeklungen, eine zweite vorzunehmen, ist nicht ratsam, da dann gar keine oder nur eine kurz dauernde und geringfügige Blutdrucksteigerung sich einstellt.

Zusammenfassung.

Während beim normalen Tier die blutdrucksteigernde Wirkung des Pituitrins nur wenig zur Geltung kommt, tritt dieselbe bei einem Organismus, der durch Blutdrucksenkung geschädigt ist, deutlich nach Höhe und Dauer zutage. Vor allem wird die toxische Blutdrucksenkung durch Hypophysenextrakt günstig beeinflußt. Die intravenöse Injektion führt zu einer Blutdrucksteigerung von großer Höhe, aber geringer Dauer, bei intramuskulärer Applikation wird der Blutdruck zwar nicht so beträchtlich erhöht, die Steigerung hält jedoch bedeutend länger an.

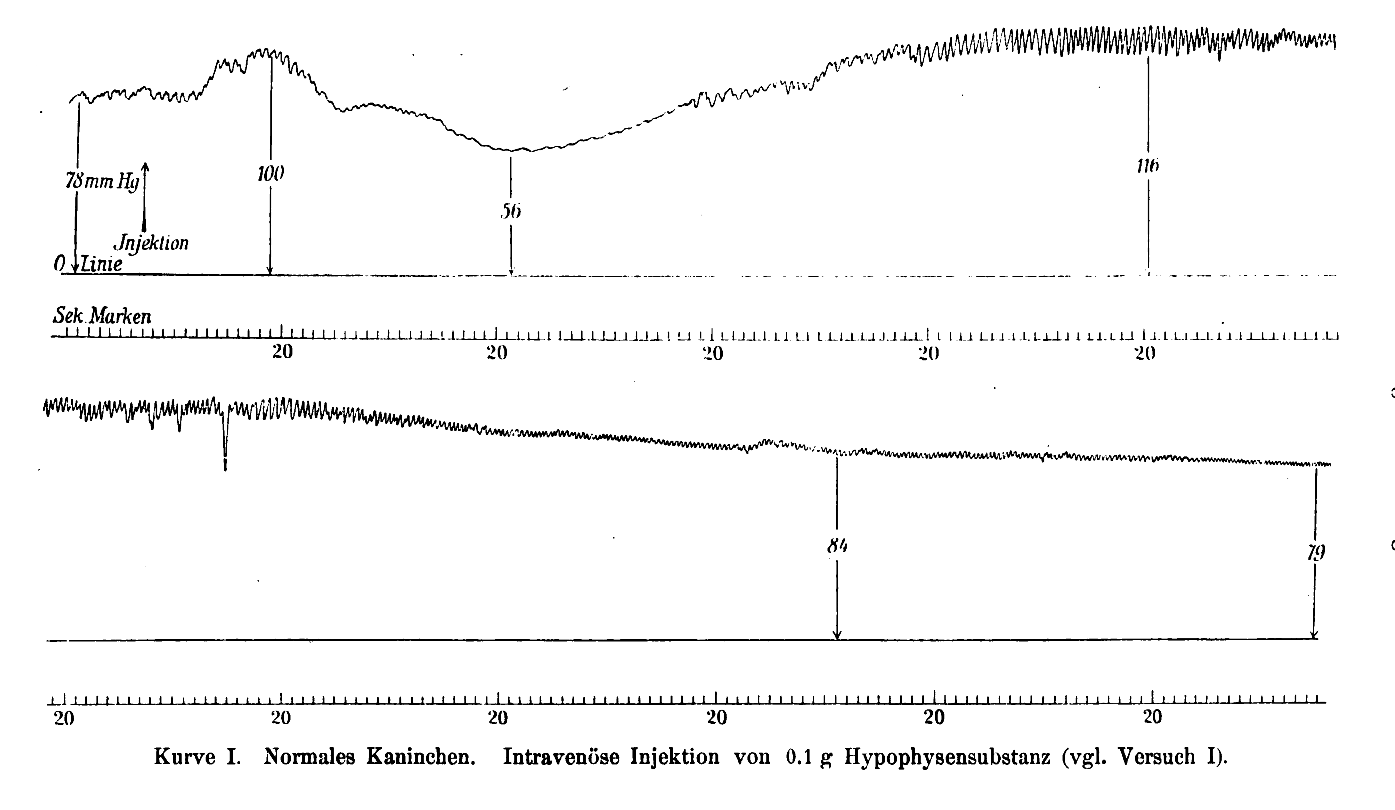
Die Protokolle der wichtigsten Versuche seien im folgenden ausführlich wiedergegeben:

Versuch I (hierzu Kurve I): 1700 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Narkose (3,0 g Urethan). Anfangsblutdruck: ca. 80 mm Hg. Es wird 1 ccm Pituitrin (Parke Davis & Co.) = 0,1 Hypophysensubstanz körperwarm intravenös injiziert. Nach kurzem Anstieg auf 100 mm Hg und kurzem Abfall auf 56 mm Hg etwa 5 Minuten lang dauernde Blutdruckerhöhung mit einem Maximum von 116 mm Hg (Differenz: + 36 mm). Blutdruck am Ende des Versuchs: ca. 80 mm Hg. Versuch nach 7 Minuten beendet.

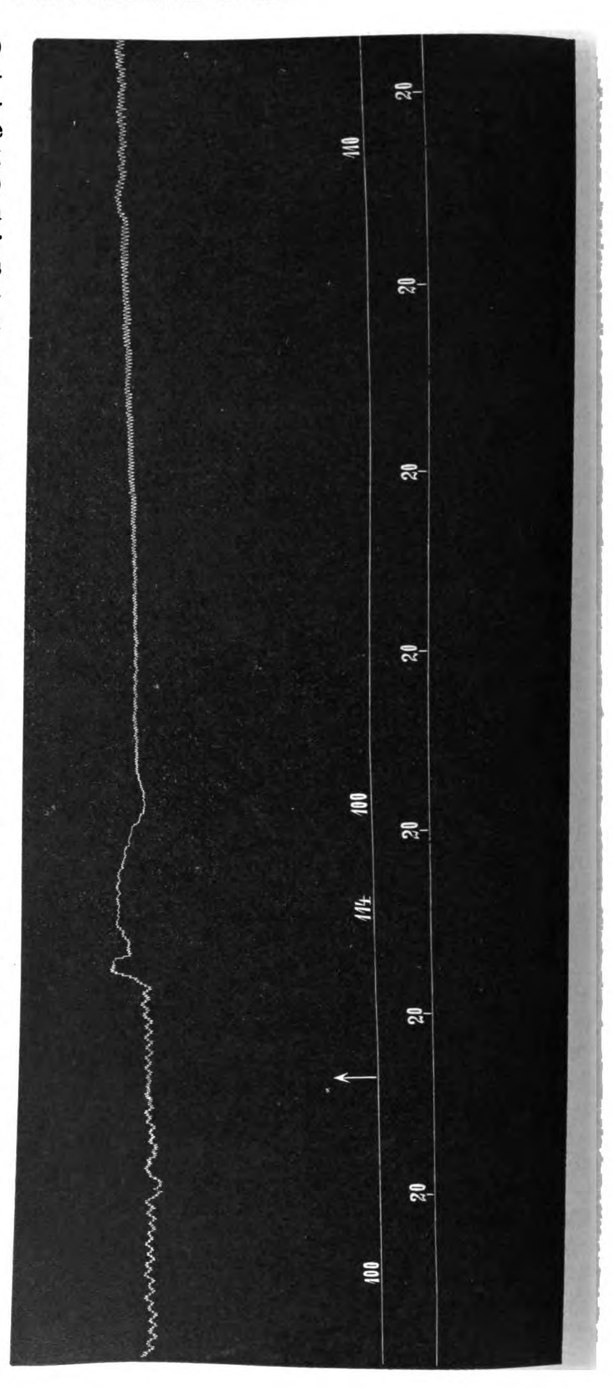
Versuch II: 1600 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Narkose (3,0 g Urethan). Anfangsblutdruck: 103 mm Hg. Es wird 1/2 ccm Pituitrin (Burroughs Wellcome & Co.) = 0,1 Hypophysensubstanz mit 1/2 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, körperwarm intravenös injiziert. Nach kurzem Anstieg auf 108 mm Hg (und kurzem Abfall auf 58 mm Hg) tritt eine 5—6 Minuten lang dauernde Blutdruckerhöhung mit einem Maximum von 123 mm Hg (Differenz: + 20 mm) ein. Der Blutdruck sinkt allmählich wieder auf 78 mm (Differenz: — 25 mm). Nunmehr (15 Minuten nach der ersten Injektion): 1/2 ccm Pituitrin (B) = 0,1 Hypophysensubstanz intravenös injiziert. Es kommt zu einem ganz kurz andauernden Anstieg auf 90 mm (Differenz + 12 mm) ohne eine Anstiegszacke oder vorausgehende Senkung. Nun folgt eine kontinuierliche Senkung bis 71 mm (Differenz: — 7 mm) die allmählich wieder nachläßt. Am Schluß des Versuches: Blutdruck: 79 mm Hg. Versuchsdauer: ca. 20 Minuten.

Versuch III (hierzu Kurve II): 1850 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Narkose (2,25 g Urethan). Anfangsblutdruck: 100 mm Hg. Es werden 1/20 ccm Pituitrin (B) = 0,01 Hypophysensubstanz intravenös injiziert. Nach einem geringen Anstieg bis auf 114 mm Hg (Differenz: + 14 mm) und einem nur geringen Abfall auf 100 (Differenz: ± 0) kommt es zu einer Blutdruckerhöhung von 2 3/4 Minuten Dauer mit einem Maximum von 110 mm (Differenz: + 10 mm). Nun folgt eine Erniedrigung bis zu 81 (Differenz: — 19 mm) von ca. 40 Minuten Dauer. Als diese Beobachtungszeit verstrichen, wird eine zweite intravenöse Injektion der gleichen Dosis (3/4 Stunden nach der ersten Injektion) bei einem Blutdruck von 90 mm Hg vorgenommen: Blutdruckerhöhung von ca. 2 1/2 Minuten Dauer und einem Maximum von 104 mm Hg. (Differenz: + 14 mm.)

Versuch IV: 1400 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Narkose (1,5 g Urethan). Anfangsblutdruck: 78 mm Hg. Intramuskuläre Injektion (Rückenmuskeln) von 4 ccm Pituitrin (P) = 0,4 Gramm Hypophysensubstanz. Nach einigen Schwankungen des Blutdrucks (Berühren des Tieres bei der Injektion?!) beginnt nach etwa 5/4 Minuten eine deutlich bemerkbare Steigerung, die schnell ihr Maximum erreicht mit 86 mm (Differenz: + 8 mm) und etwa 6 Minuten anhält. Dieser folgt eine 4—5 Mal so lang dauernde (28 Minuten) Senkung bis 67 mm. (Differenz: — 11 mm.) Danach wieder allmähliche Steigerung. Nach Versuchsdauer von einer Stunde Blutdruckhöhe: 70 mm.

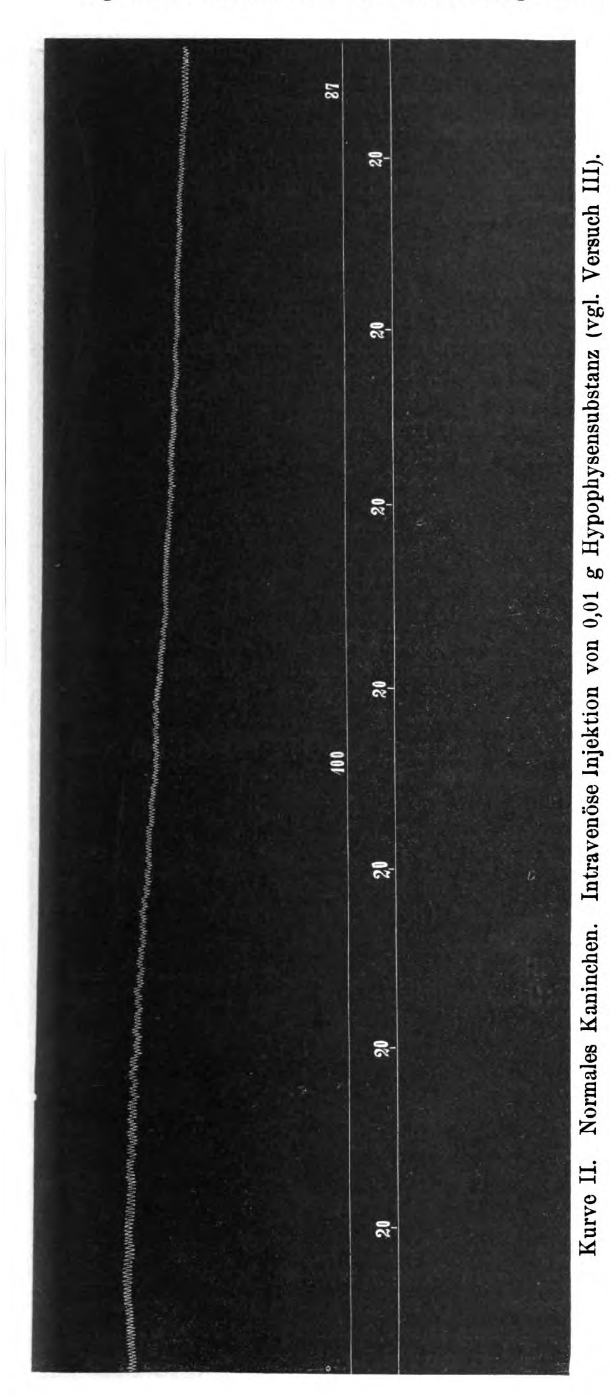


Kurve I. Normales Kaninchen. Intravenöse Injektion von 0.1 g Hypophysensubstanz (vgl. Versuch I).



Versuch V: 2850 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Narkose (3,5 Gramm Urethan). Anfangsblutdruck: 119 mm Hg. Durch Ablassen von 30 ccm Blut aus der rechten Arteria femoralis mittelst eingeführter Kanüle, wird der Blutdruck auf 55 mm herabgedrückt, geht aber binnen kurzem wieder auf 72 mm hinauf. Durch Ablassen von weiteren 11 ccm Blut geht er auf 47 mm hinunter und hält sich nun nach vorübergehendem Anstieg auf 55 mm (2 Minuten lang abgewartet). Jetzt: 4 ccm Pituitrin (P) = 0,4 Hypophysensubstanz intramuskulär (Rückenmuskeln) injiziert. Zunächst treten jetzt vorübergehende Schwankungen auf. Nach ca. $^1/_2$ bis $^3/_4$ Min. deutliche Zunahme des Blutdruckes, die langsam ihr Maximum von 75 mm (Differenz: + 20 mm) erreicht und langsam wieder abklingt nach etwa 50 Minuten Dauer. Blutdruck am Ende des Versuches, der etwa 1 Stunde währt: 60 mm Hg.

Versuch VI: 2000 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Urethannarkose (2,25 Gramm). Anfangsblutdruck: 101 mm Hg. Durch Ablassen von Blut aus der



Kurve II. Normales Kaninchen. Intravenöse Injektion von 0,01 g Hypophysensubstanz (vgl. Versuch III).

linken Arteria femoralis wird der Blutdruck auf 29 mm herabgedrückt, geht aber nach ganz kurzem Aufenthalt, langsam steigend, auf 48—50 mm in die Höhe, wo er sich hält. Jetzt werden 34 ccm physiologische Kochsalzlösung subkutan injiziert: es kommt zu einem vorübergehenden Anstieg von 1 1/2 Minuten Dauer mit einem Maximum von 55 mm (Differenz: + 6 mm), danach beträgt der Blutdruck wieder 49 mm. Nunmehr ganz langsamer, stetiger Anstieg auf 63 mm. Hier wird der Versuch nach einer Stunde und 10 Minuten abgebrochen.

Versuch VII: 1500 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Urethannarkose (1,5 g); unruhige Narkose. Anfangsblutdruck: 110 mm Hg. Durch kräftiges Anblasen des Tieres mittels Blasebalges wird der Blutdruck nur ganz wenig herab gedrückt. Aufschütten von Äther auf das Tier. Anblasen mit Blasebalg: Nach hohem Anstieg bis 153 mm (Differenz: + 43 mm) kommt es zu einer länger anhaltenden Steigerung. Es wird nunmehr das Abdomen des Tieres eröffnet und die Därme eventriert. Erst nach ausgiebiger Eventration der-

selben gelingt es den Blutdruck auf 24 mm zu senken. Nunmehr Reposition der Därme. Schließen des Abdomens mit Klemmen. Nachdem der Druck auf 52 mm sich eingestellt hat (einige Zeit lang abgewartet), wird 1 ccm Pituitrin (B) = 0,2 Hypophysensubstanz intravenös injiziert. Es folgt nun eine ca. 4 Minuten währende Blutdrucksteigerung (ohne initialen Anstieg und Abfall) mit einem Maximum von 104 mm (Differenz: + 52 mm). Blutdruck am Ende des Versuchs: 55 mm.

Versuch VIII: 1500 Gramm schweres männliches Kaninchen. Blutdruckversuch in Urethannarkose (1,5 g). Anfangsblutdruck: 78 mm Hg. Durch dreimalige Gaben von je 0,0125 Cholin (intravenös) gelingt es allmählich, den Blutdruck auf 28 mm zu senken. Nachdem er hier 1 3/4 Minute geweilt ohne sich zu erholen, wird 1/2 ccm Pituitrin (B) = 0,1 Hypophysensubstanz intravenös injiziert. Sofortige Steigerung (ohne Anstieg und Abfall) von etwa 3 1/2 Minuten Dauer mit einem Maximum von 52 mm (Differenz: + 24 mm). Blutdruck am Ende des Versuchs: 43 mm Hg.

Versuch IX: 2200 Gramm schweres männliches Kaninchen. 31. III. 1911, 9 Uhr 30 vormittags in leichter Äthernarkose wird der Darmriß einer Dünndarmschlinge ausgeführt, und außerdem das Colon ascendens angeschnitten. Kurz danach Temperatur 36,2. 4 Uhr nachmittags: Temperatur 36,8. 7 Uhr 30 nachm. 35,7. Das Tier anscheinend nur leicht erkrankt, zeigt etwas ziehende Atmung. Versuch 7 Uhr 30 nachmittags (ca. 10 Stunden nach dem Darmriß ausgeführt in Urethannarkose (2,25 g). Anfangsblutdruck: 89 mm Hg. Intravenöse Injektion von 1/10 ccm Pituitrin (P) = 0,01 Hypophysensubstanz. Sofortiger Anstieg (ohne Abfall) von 2 1/4 Minuten Dauer mit Maximum von 112 mm. Nach vorübergehendem Abfall unter die Norm von 76 mm (Differenz: — 13 mm) nochmals kurzer Anstieg auf 92 mm (Differenz: + 3 mm) von ca. 3 Minuten Dauer. Dann langsamer kontinuierlicher Abfall auf 78. Durch eine brüske Bewegung des Tieres wird der Blutdruck auf 114 mm erhöht. Von dieser Höhe fällt er ganz langsam im Verlauf von 16 Minuten[1]) ab auf 85 mm. Nunmehr 0,7 ccm Pituitrin (B) = 0,14 Hypophysensubstanz intravenös injiziert: Nach hoher Anstiegszacke von 132 mm, ohne nachfolgenden Abfall, kommt eine Blutdrucksteigerung, die nach Abfall nicht ganz bis zum Anfangsblutdruck: 86 mm (Differenz: + 1) nochmals kurz zunimmt (Differenz: + 1 mm) und noch etwa 6 Minuten anhält; dann wieder Abfall. Blutdruck am Ende des Versuchs: 81 mm. Versuchsdauer eine Stunde und 10 Minuten.

Sektion: Das Tier, welches ca. 19 Stunden nach dem Darmriß gestorben ist, läßt eine jauchige Peritonitis mit fibrinösen Belägen und wenig Flüssigkeit im Abdomen erkennen.

---

1) Diese auffallende Tatsache, daß die durch einmalige Bewegung des Tieres hervorgerufene Drucksteigerung 16 Minuten lang anhält, während sonst beim normalen Tier der Abfall viel schneller erfolgt, könnte man vielleicht so erklären, daß bei einem geschädigten Organismus das Gefäßsystem unter Pituitrinwirkung gestellt, auf verhältnismäßig geringe Reize stark reagiert.

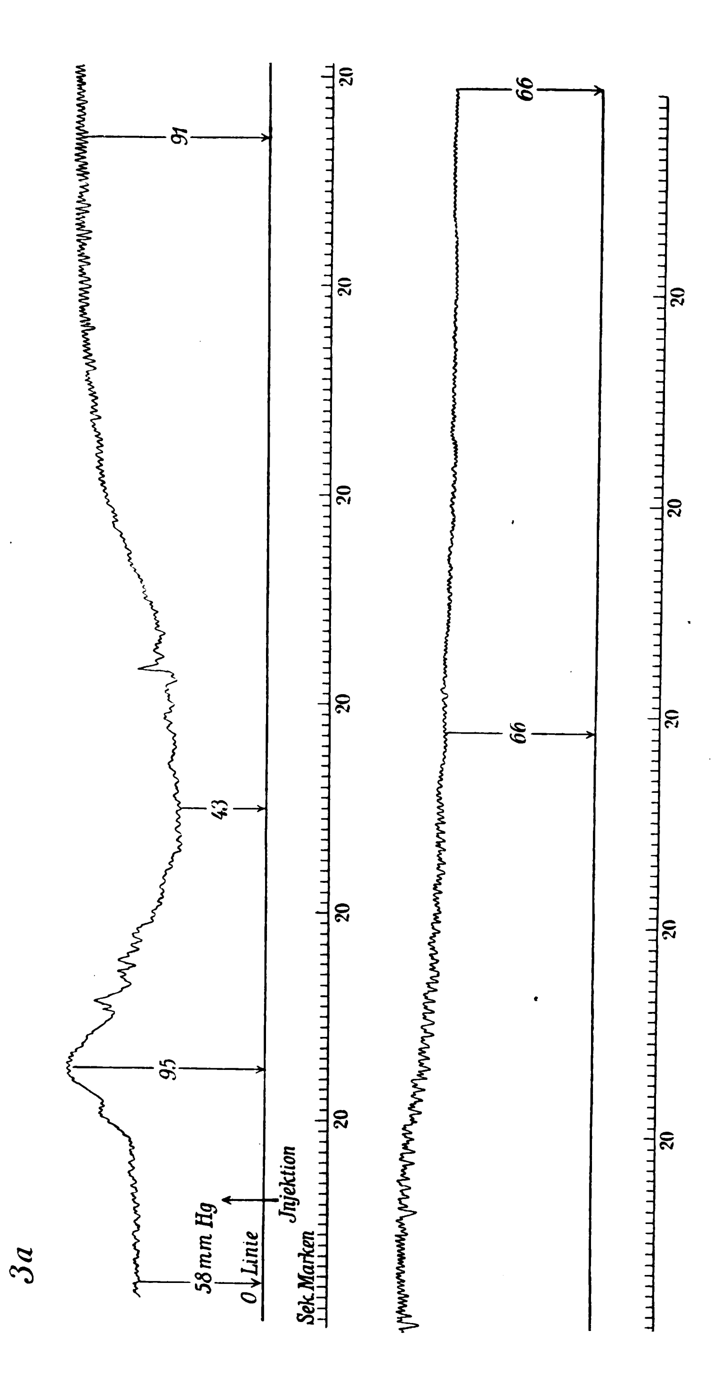
Versuch X: 2200 Gramm schweres weibliches Kaninchen. Am 30. III., 11 Uhr 15 vormittags Temperatur 36,5. Es wird der Darmriß einer Dünndarmschlinge in leichter Äthernarkose ausgeführt. 5 Uhr nachmittags: Temperatur 37,7. 31. III., 8 Uhr morgens, Temperatur 40,2. Ausgesprochen ziehende, schnarchende Atmung, läßt den Kopf hängen. 31. III. 8 Uhr morgens Blutdruckversuch in Urethannarkose (2,25 g). (21 Stunden nach dem Darmriß.) Anfangsblutdruck: 91 mm Hg. $^1/_{20}$ ccm Pituitrin (B) = 0,01 Hypophysensubstanz intravenös: sofortiger fast kontinuierlicher Anstieg auf 118 mm Hg (Differenz: + 27 mm) von $2^1/_2$ Minuten Dauer. Abfall auf 87 mm. Jetzt wiederum 5 Minuten lang dauernder Anstieg bis 91 mm (Differenz: ± 0), dann stetiger Abfall bis 82 mm. Jetzt wird 0,7 ccm Pituitrin (B) = 0,14 Hypophysensubstanz intravenös injiziert. Sofortiger Anstieg (ohne Anstiegszacke und Abfall) bis 122 mm (Differenz: + 40 mm). Nach 4 Minuten sinkt der Blutdruck wieder auf 88 mm, dann folgt eine ca. $^3/_4$ Stunde lang dauernde Blutdrucksteigerung mit einem Maximum von 99 mm (Differenz: + 17 mm) Blutdruck am Ende des Versuchs 83 mm. Versuchsdauer eine Stunde. Kaninchen in der Nacht vom 31. III. zum 1. IV. gestorben (ca. 41 Stunden nach dem Darmriß).

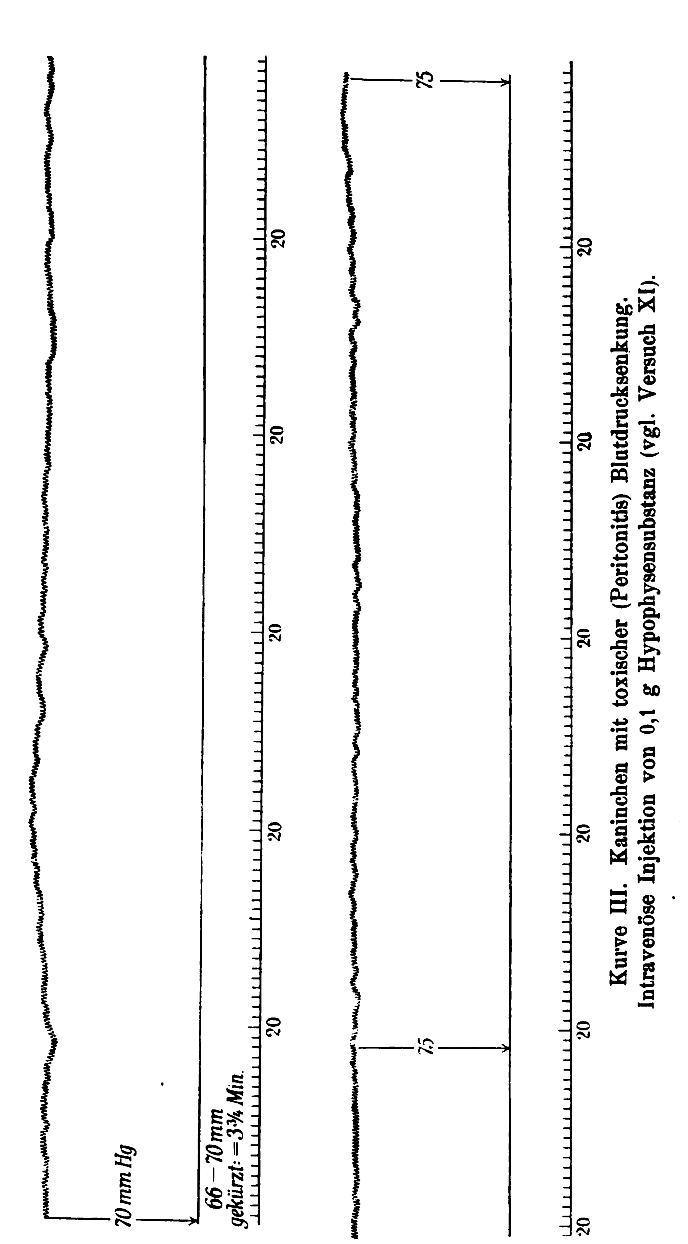
Sektion: Jauchige Peritonitis mit fibrinösen Belägen, mäßig viel Flüssigkeit im Abdomen, ausgedehnte Verklebungen.

Versuch XI (hierzu Kurve III): Weibliches Kaninchen, 3000 Gramm schwer. Am 28. III., 11 Uhr 15 vormittags Darmriß einer Dünndarmschlinge in leichter Äthernarkose. Temperatur gleich darnach: 36,2 (rektal). Nachmittags $4^3/_4$: 37,5. 4 Uhr 50: Blutdruckversuch ($5^1/_2$ Stunden nach dem Darmriß) in Urethannarkose (3,0 Gramm). Das Tier macht einen schwerkranken hinfälligen Eindruck. Flankenatmung, sehr behindert; Konjunktiven, Nasenschleimhaut eitrig belegt. Anfangsblutdruck: 58 mm Hg. 1 ccm Pituitrin (B) = 0,2 Hypophysensubstanz intravenös: Nach Anstieg (95 mm) und Abfall (43 mm) fällt nach 4 Minuten lang währendem Aufstieg bis zu 91 mm (Differenz: + 33 mm) der Blutdruck nicht bis zur Anfangshöhe sondern nur bis 66 mm. Gleich darauf steigt er langsam bis 75 mm (Differenz: + 17 mm) und hier etwa hält er sich während der ganzen Dauer des Versuches (also ca. $^5/_4$ Stunden). Blutdruck am Ende des Versuchs 75 mm. Versuchsdauer ca. $1^1/_2$ Stunden. Gestorben am 29. III. $3^1/_2$ Uhr nachmittags (28 Stunden nach dem Darmriß).

Sektion: Jauchige Peritonitis, fibrinöse Beläge, reichlich Flüssigkeit im Abdomen.

Versuch XII: Männliche Katze von 2300 Gramm Gewicht. 21. III. 12 Uhr mittags: 1 ccm einer Streptokokkenboullionkultur intraabdominell injiziert. 6 Uhr nachmittags: 38,9. 8 Uhr abends: 39,0, macht etwas hinfälligen Eindruck, sonst nichts Besonderes. Blutdruckversuch 9 Uhr abends in Urethannarkose (4,0 g) — 9 Stunden nach der Injektion. Anfangsblutdruck: 95 mm Hg. 2 ccm Pituitrin (B) = 0,4 Hypophysensubstanz intramuskulär injiziert: nach ca. $^3/_4$ Minuten beginnt eine schnell ansteigende Blutdrucksteigerung, die ihre höchste Höhe: 111 mm (Differenz: + 16 mm) 5—6 Minuten behauptet und im ganzen etwa $^1/_2$ Stunde anhält, um einer Blutdrucksenkung bis auf ca. 80 mm Platz


3a
58 mm Hg
0 Linie
Injektion
Sek. Marken
95
43
91
66
66
20



Kurve III. Kaninchen mit toxischer (Peritonitis) Blutdrucksenkung.
Intravenöse Injektion von 0,1 g Hypophysensubstanz (vgl. Versuch XI).

zu machen. Eine Stunde nach der ersten Injektion werden wiederum 2 ccm Pituitrin (B) intramuskulär injiziert bei einem Blutdruck von 80 mm Hg. Sofortiger Anstieg mit einem Maximum von 87 mm (Differenz: + 7 mm) von nicht genau bestimmter Länge. Ehe der Blutdruck wieder ganz abgefallen ist, wird 1 ccm Pituitrin (B) = 0,2 Hypophysensubstanz intravenös eingespritzt. Darauf kommt es zu einem kurzen Abfall auf 46 mm, dem ein Anstieg von nicht gemessener Länge und einem Maximum von 97 mm Hg (Differenz: + 16 mm) folgt. Versuchsdauer 1 Stunde 20 Minuten. Blutdruck am Ende des Versuches: 84 mm Hg. Das Tier läßt man nach dem Versuch verbluten.

Sektion: Eitrige Peritonitis geringen Grades.

Herrn Professor v. Grützner sowie den übrigen Herren des physiologischen Instituts Prof. Bürker und Dr. Basler, die mir in liebenswürdigster Weise mit Rat und Tat beistanden, möchte ich auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Anmerkung: Die Versuche wurden alle in Urethannarkose ausgeführt. Dadurch gelang es, Bewegungen der Tiere, welche die Blutdruckhöhe stark beeinflussen, fast ganz zu verhüten. Traten sie aber auf, so war es stets leicht, dieselben als solche zu erkennen und Verwechslungen mit, durch Pituitrin veranlaßten, Steigerungen zu vermeiden.

Literaturverzeichnis.

Oliver u. Schäfer: Journ. of Physiol. vol. 18 p. 277, 1895.
Howell: Journ. experim. Med. vol. III p. 254, 1898.
Livon: Société de Biologie 4. März 99.
Schäfer u. Vincent: Journ. of Physiol. vol. 25, 1899 u. 1900.
de Cyon: zit. nach Delille.
Silvestrini: Rivista critica di clinica medica, Firenze, 1905.
Garnier u. Thaon: Journ. de phys. et de path. gén. mars 1906, p. 251.
Hallion u. Carrion: zit. nach Delille.
Delille: L'hypophyse et la médication hypophysaire Paris, Steinheil 1909.
Bell: The Brit. Med. Journ. Dez. 09.
Hedinger: Arch. f. klin. Med. 1900.
Heineke: Arch. f. klin. Med. 1901, p. 429.

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Kaiserl. Universität zu Tokio.

Über die hämolytische Wirkung des Reisfettes (von Oryza sativa L.), zugleich ein Beitrag zur Hämolyse der Fettsäuren.

Von

Dr. J. Shimazono.

Hämolytisch wirkende Substanzen wurden in den letzten Zeiten in verschiedenen Organen, Geschwülsten, Eingeweidewürmern und im Magen-Darminhalte gefunden und die Forscher haben der Ölsäure, sowie den anderen lipoiden Substanzen wegen ihrer hämolytischen Wirkung eine pathologische Bedeutung zugeschrieben. Unsere Nahrungsmittel enthalten auch mehr oder weniger Fette und lipoide Substanzen, doch ist es bis jetzt, so weit ich weiß, nicht berücksichtigt, ob sie hämolytisch wirken.

1. Hämolytische Wirkung des alkoholischen resp. ätherischen Extraktes des Reises.

Ich habe bei einer anderen Gelegenheit den alkoholischen resp. ätherischen Extrakt aus dem gekochten Reis bereitet, welcher unsere alltägliche Hauptnahrung ist, und das Extrakt auf die roten Blutkörperchen verschiedener Tiere und des Menschen einwirken lassen, und habe gefunden, daß das Extrakt ziemlich stark hämolytisch wirkt. Nicht gekochtes, geschältes und nicht geschältes Reismehl, sowie Reiskleie selbst und ihr Alkohol- oder Ätherextrakt zeigen eine ähnliche Wirkung. Nicht nur der Reis, sondern auch japanisches Weizenmehl und Brot haben die gleiche Wirkung, obwohl weit schwächer. Das alkoholische Extrakt des geschälten Reismehls nach vollständigem Abdampfen des Alkohols wirkt auf die 2 proz. Suspension der zweimal ausgewaschenen Kaninchenblutkörperchen in 3200facher Verdünnung noch hämolytisch. Das Extrakt reagiert sauer, doch ist nach der Neutralisation mit kohlensaurem Natron seine Wirksamkeit gar nicht beeinflußt.

2. Isolierung der hämolytischen Substanz.

Es war die erste Frage, welcher Bestandteil dieses Extraktes hämolytisch wirkt. Aus 40 kg geschältem Reismehl wurden etwa 70 g Fettmasse mit Äther extrahiert. Diesen Auszug löste ich unter Erwärmen in 210 ccm absolutem Alkohol. Durch Abkühlen der Lösung im Eissalzgemisch setzt sich der im kalten Alkohol unlösliche Teil am Boden des Kolbens ab. Der ausgeschiedene Anteil wurde abfiltriert. Die Alkohollösung hinterließ nach dem Abdestillieren des Alkohols eine gelblich-bräunlich gefärbte eigentümlich riechende ölige Masse. Ihre Menge betrug 24 g. Dieser Teil wirkt 15fach stärker als der alkoholunlösliche Teil. Wenn man den ersteren einige Tage in der Kälte stehen läßt, so scheidet sich daraus eine reichliche Menge einer festen Fettmasse ab. Durch Filtration mit gehärtetem Filter unter Anwendung der Wasserstrahlsaugpumpe läßt sich der feste Teil von dem öligen trennen, und durch Pressen zwischen Filterpapier von dem noch anhaftenden Öl möglichst befreien. Es hinterbleibt ungefähr 5 g einer gelblich gefärbten festen Masse, deren Schmelzpunkt etwa 40° C ist und die stark hämolytisch wirkt. Die hämolytische Probe mit dieser Substanz ergibt:

Tabelle I.

0,2 proz. Emulsion dieser festen Masse in 0,9 proz. NaCl-Lösung 2 ccm. 2 proz. Aufschwemmung von 2 mal mit Kochsalzlösung ausgewaschenen Kaninchenblutkörperchen.

0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
—	—	+	+	+	+
0,07	0,08	0,09	0,1	0,2	0,3
+ +	fast total	fast total	total	total	total

Nach 5stündigem Verweilen im Brutschrank.

Der flüssige Teil, worin die feste, stark wirksame Masse zum Teil noch gelöst enthalten sein mußte, wirkt hämolytisch aber ungefähr dreifach schwächer als diese feste Masse.

Nach diesem Ergebnis ist es ersichtlich, daß die hämolytische Wirkung des Reisfettes dieser alkohollöslichen festen Substanz zuzuschreiben ist. Diese Substanz zeigt in ihrem verschiedenen Verhalten die Eigenschaften der Fettsäuren. Nach Faust und Tallquist[1]) wirken ungesättigte Fettsäuren resp. deren Seifen hämolytisch, während

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 57, 1907.

die Autoren bei den gesättigten diese Wirkung vermißten. Noguchi[1]) und Meyerstein[2]) beobachteten nur schwache hämolytische Wirkung beim stearinsauren Natrium. Es läßt sich also sehr wohl denken, daß meine Substanz auch eine ungesättigte Fettsäure mit einem etwas höheren Schmelzpunkt ist, und ich habe die weitere Reinigung, wie unten angegeben, ausgeführt. Zuerst löst man diese unreine Fettsäure in möglichst wenig Äther und filtriert die Lösung von dem minimalen unlöslichen Teil. Nach Abdunsten des Äthers setzt man dem Rückstand eine genügende Menge zweiprozentiger Lösung von kohlensaurem Natrium zu und erwärmt auf dem Wasserbad, bis er sich fast vollständig mit leichter milchiger Trübung löst. Beim Abkühlen tritt eine massenhafte Ausscheidung einer voluminösen Masse ein. Die ausgeschiedene Masse sammelt man auf dem Filter, und wäscht sie mehrmals mit destilliertem Wasser aus. Nach dem Trocknen wird die Substanz durch Schütteln mit Äther weiter gereinigt. Das so erhaltene fast schneeweiße Natriumsalz wird in destilliertem Wasser unter Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst, und die Lösung noch heiß mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die dabei entstandene reichliche Ausscheidung der freien Fettsäure nimmt man in Äther durch Schütteln im Scheidetricher auf. Die ätherische Lösung wird zweimal mit einer genügenden Menge destillierten Wassers gewaschen und der Äther abgedampft. Durch diese Behandlung kann man die Substanz von etwaiger Beimengung der Neutralfette und Fettsäuren befreien, deren Natriumsalze in kaltem Wasser löslich sind.

3. Die chemischen Eigenschaften der isolierten Substanz.

Durch die Wiederholung dieser Reinigungsmethode gelingt es, endlich eine schneeweiße Substanz von dem bestimmten Schmelzpunkte von 62.6° C (unkorrigiert) zu erhalten. Diese gereinigte Substanz ist farb- und geruchlos, bildet Krystalle von Nadel- oder Schuppenform, ist in Wasser unlöslich und in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol und Aceton löslich. Die alkoholische Lösung zeigt saure Reaktion. Ihr Natrium- und Kaliumsalz ist im warmen Wasser leicht löslich. Sie enthält weder Phosphor (durch Oxydation auf Phosphorsäure geprüft), Schwefel (nach Schönbein), noch Stickstoff (nach Lasseigne). Die Akroleinreaktion ist negativ. Das Jod wird nicht addiert. Das Molekulargewicht, gemessen durch Veraschen des Silber-

1) Bioch. Zeitschr. Bd. 6, 1907 und The Journ. of exper. medic. 1906.

2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 60, 1909.

salzes resp. durch Acidometrie, beträgt, als eine einbasische Säure berechnet, 257 resp. 258. Die Elementaranalyse ergab:

	Subst.	C %	H °	O %
I.	0,1569	74,83	12,65	12,52
II.	0,2133	74,55	12,68	12,77
Durchschnitt		74,69	12 67	12,64

Der Schmelzpunkt, das Molekulargewicht, die Ergebnisse der Elementalanalyse, sowie die sonstigen chemischen und physikalischen Eingenschaften dieser Substanz stimmen mit denen der Palmitinsäure überein.

Als Palmitinsäure	Berechnet	Gefunden
C %	74,92	74,69
H %	12,59	12.67
O %	12,49	12,64
Molekulargewicht	256	257
Schmelzpunkt	62,6 ° C	62,6 ° C

Die auf diese Weise aus dem Reis dargestellte reine Palmitinsäure selbst, namentlich ihr Natriumsalz, zeigt fast gleichstarke hämolytische Wirkung wie die in der Tabelle I angegebene unreine Substanz. Da aber eine Emulsion aus der reinen Fettsäure schwer darzustellen und ihre Natriumseife in kaltem Wasser schwer löslich ist, so mischt sie sich mit der zusammengebrachten Blutkörperchenaufschwemmung nicht gut und infolgedessen braucht es eine längere Zeit, bis die Hämolyse deutlich eintritt, als es mit der unreinen Substanz der Fall ist.

4. Die hämolytische Wirkung der gesättigten Fettsäuren.

Dann kam ich zur nächsten Frage, ob gesättigte Fettsäuren auch stark hämolytisch wirken wie die Ölsäure. Da die niedrigen Glieder der gesättigten Fettsäurereihe starke Säurewirkung haben und mit Blutkörperchen zusammengebracht starke Hämolyse zugleich mit Veränderung der Hämoglobinfarbe bewirken, so stellte ich Natriumsalze der Säuren dar und prüfte ihre hämolytische Wirkung.

Tabelle II.

0,4 proz. Lösung der Fettsäuren in 0,9 proz. NaCl-Lösung, die mit Na_2CO_3 bis neutral oder amphoter versetzt wurde. 2 ccm 2 proz. Aufschwemmung von 2 mal ausgewaschenen Kaninchenblutkörperchen.

	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	1,0
1. Ameisens.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. Essigs.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. Propions.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. Butters.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. Isobutters.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6. Valerians.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7. Isovals.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8. Caprons.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9. Nonyls.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	t
10. Caprins.	—	+	+	+	+	+	+	ft	t	t	t	t	t	t	t
11. Laurins.	—	+	+	+	+	+	+	ft	t	t	t	t	t	t	t
12. Myristins.	—	+	+	+	+	+	+	ft	t	t	t	t	t	t	t
13. Palmitins.	—	+	—	+	+	+	+	+	+	t	t	t	t	t	t
14. Stearins.	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	t	t	t	t	t
15. Arachins.	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16. Cerotins.	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17. Ölsäure	—	+	+	+	+	+	+	++	++	t	t	t	t	t	t

Nach 5 stündigem Verweilen im Brutschrank. —: negativ, +: positiv, ft: fast totale, t: totale Hämolyse.

Die sämtlichen Präparate stammten aus dem Handel und zwar von der Firma Merck in Darmstadt, außer der Nonylsäure, die im hiesigen pharmazeutischen Institut dargestellt war.

Die Seifen der niedrigen Glieder wirken also nicht hämolytisch, selbst in 10 bis 30 facher Verdünnung, wie ich bei einer besonderen Probe nachgewiesen habe. Erst die Nonylsäure hat eine schwache Wirkung (schwache Hämolyse in 1900 facher Verdünnung). Mit der Seife der nächst höher anreihenden Caprinsäure ist eine starke Hämolyse hervorzubringen. Sie wirkt mindestens nicht schwächer als die Ölsäure. Laurinsaures und myristinsaures Natrium stehen in der Intensität ihrer Wirkung dem caprinsauren Natrium fast gleich. Von der Palmitinsäure aufwärts scheint die hämolytische Wirkung der Seifen mit der Größe der Moleküle abzunehmen. So steht das Resultat der Probe mit dem cerotinsauren Natrium gegen das mit dem caprinsauren Natrium weit zurück. Diese Tatsache kann wenigstens zum Teil darauf beruhen, daß die Seife der höheren Fettsäuren in kaltem Wasser schwer löslich, und die hydrolytisch gespaltene Säure

schwer emulgierbar ist, sodaß sie mit Blutkörperchen nicht in innigere Berührung kommt und so eine sehr lange Zeit nötig ist, bis die hämolytische Wirkung zur Entfaltung kommt.

5. Rückblick und Schlußbetrachtungen.

Der alkoholische resp. ätherische Extrakt des Reises wirkt hämolytisch und die hämolytisch wirksame Substanz ist durch Isolierung und chemische Eigenschaften und Analyse als Palmitinsäure identifiziert, obwohl ich nach der Arbeit der früheren Autoren namentlich von Faust und Tallquist eine ungesättigte Fettsäure, die vielleicht einer höheren Ordnung als die Ölsäure angehört, vorausgesehen habe. Die Palmitinsäure, zur Kontrolle geprüft, wirkt genau so stark hämolytisch wie meine Säure.

Wie erwähnt, sind die niederen Glieder der Säuren (natürlich als Natronseife geprüft) bis zur Capronsäure vollständig unwirksam, dagegen die höheren von der Caprinsäure aufwärts sehr stark, nicht schwächer als Ölsäure hämolytisch wirksam. Die Nonylsäure bildet etwa ein Zwischenglied, indem sie schwach hämolytisch wirkt. Leider war ich nicht imstande, die zwei noch übrigen zwischenliegenden Körper, Heptyl- und Caprylsäure zu erhalten und auf ihre hämolytische Wirkung zu prüfen, welche nach meinem Erwarten gar nicht oder nur sehr schwach vorhanden sein muß.

Zum Schluß möchte ich darauf aufmerksam machen, daß die bisher beobachtete hämolytische Wirkung der sogenannten lipoiden Körper, die aus Organen, Würmern usw. dargestellt sind, zum Teil wenigstens den etwaigen beigemengten höheren Fettsäuren zuzuschreiben sein dürfte, weil solche Beimengung recht wohl möglich ist und in Zukunft wird man das Vorhandensein der höheren gesättigten Fettsäure berücksichtigen müssen, wenn man die hämolytische Kraft der lipoiden Körper untersucht.

XXVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die verschiedene Beeinflussung der Gefäßgebiete durch Digitoxin,

nach Versuchen an überlebenden Organen.

Von

cand. med. **Carl Fahrenkamp.**

Durch die Untersuchungen von Kasztan[1]) über die Gefäßwirkung des Strophantins-g ist in Durchströmungsversuchen an den überlebenden Organen nachgewiesen, daß es Strophantinkonzentrationen gibt, welche auf die Darmgefäße verengernd und zugleich auf die Nierengefäße erweiternd einwirken. Kasztan fand, daß Lösungen von Strophantin-g 1 : 1 Million in Ringerscher Flüssigkeit Darm und Nierengefäße von Kaninchen, Katze und Hund ausnahmelos verengerten, daß Konzentrationen unter 1 : 1 Million aber nicht etwa unwirksam waren, sondern daß sich vor die völlig unwirksamen Verdünnungen eine Zone von Giftkonzentrationen einschob, die an den geprüften Gefäßgebieten erweiternd wirkte. Er fand hierbei, daß eine Giftkonzentration, die die Nierengefäße schon erweiterte, die Darmgefäße noch verengerte; erst noch geringere Konzentrationen riefen gleichzeitig an Darm und Niere Gefäßerweiterung hervor; dann folgten die völlig unwirksamen Verdünnungen.

In bezug auf die Literaturnachweise verweise ich auf die Arbeit von Kasztan.

Ich habe es unternommen, die Wirkungen des Digitoxins auf die Gefäßwände überlebender Organe in ähnlicher Weise zu verfolgen. Es war zu untersuchen, ob auch dem Digitoxin neben seiner aus früheren Durchströmungsversuchen bekannten gefäßverengernden Wirkung gleich dem Strophantin die Fähigkeit zukommt, einzelne Gefäßgebiete unter Umständen zu erweitern. Von vornherein waren gewisse Unterschiede zwischen den beiden Substanzen der

1) Kasztan. Dieses Archiv Bd. 63.

Gruppe zu erwarten, weil sich das Digitoxin beim Versuche am lebenden Tiere als der am stärksten gefäßverengernde Digitaliskörper erwiesen hat (Gottlieb und Magnus[1]). Es war zu hoffen, daß die Elementarwirkungen des Mittels auf die Gefäßwände der einzelnen Gefäßgebiete in Reihenversuchen mit verschiedenen Konzentrationen am überlebenden Organ noch klarer hervortreten würden. Wie für das Strophantin waren also auch für das Digitoxin die Schwellenwerte zu ermitteln, die an den einzelnen Gefäßgebieten gefäßverengernd oder gefäßerweiternd wirken. Endlich lag es nahe, die an den überlebenden Gefäßen wirksamen Konzentrationen auch am überlebenden Warmblüterherzen zu untersuchen, um ein ungefähres Urteil darüber zu gewinnen, wie weit die Schwellenwerte für die Gefäßwirkungen des Digitoxins von dem Schwellenwerte seiner Herzwirkung entfernt sind. Denn für die Frage nach der therapeutischen Bedeutung der Gefäßwirkung ist es natürlich von Interesse, ob die Schwellenwerte der Herz- und Gefäßwirkungen ungefähr in gleicher Höhe liegen, oder ob die für die Gefäße wirksamen Konzentrationen etwa für das Herz schon schwer toxische sind.

Methodik.

Ich untersuchte das Verhalten der Darm-, Nieren-, und Haut-Muskelgefäße gegen die verschiedenen Konzentrationen des Digitoxins. Zur Verwendung kamen die überlebenden Organe von Kaninchen und Katze. Ich wählte wie Kasztan die Durchspülung mit Ringerscher Flüssigkeit in der Absicht, in allen Einzelversuchen unter möglichst gleichen Bedingungen zu arbeiten, aber in dem Bewußtsein, daß diese Bedingungen von den normalen sehr weit abstehen. Dennoch war die Wahl der Ringer-Lösung den von Fall zu Fall wechselnden Blutmischungen vorzuziehen, da es eben darauf ankam, für die Versuche stets die gleichen Bedingungen herzustellen. Die Methode der Durchleitung war im wesentlichen die gleiche wie bei Kasztan.

Statt 2 waren 3 Reservoire angebracht, ein großes für Ringersche Flüssigkeit, 2 kleinere für 2 verschiedene Giftkonzentrationen. So konnte ich ohne Unterbrechung oder Änderung des Druckes nur durch Umschaltung eine andere Giftkonzentration nachströmen lassen. Das Zuleitungsrohr wurde gegabelt; auf diese Weise konnten gleichzeitig Doppelversuche gemacht werden und z. B. Darm und Niere unter völlig gleichen Versuchsbedingungen nebeneinander untersucht werden. Der doppelwandige Kasten wurde in seinem Innern durch eine Wand geteilt; der die Organe enthaltende Teil blieb beim Umschalten in seiner Temperatur konstant. Druck und Temperatur wurden in bekannter Weise geregelt.

1) Gottlieb und Magnus. Dieses Archiv Bd. 47.

Es wurden die Versuche an Kaninchen- und Katzennieren, sowie an Kaninchen- und Katzendarm angestellt und außerdem an der unteren Extremität des Kaninchens; die Organe waren meist 1—3 Stunden kalt konserviert.

Bei Verwendung der Ringerschen Lösung konnte ich im allgemeinen eine genügende Konstanz des Durchflusses konstatieren. Der Druck betrug bei den Nierenversuchen 70—80 mm Hg, bei den übrigen Versuchen 25 mm Hg.

Es verhalten sich nun Eintritt und Dauer der Konstanz bei den von mir verwendeten Organen verschieden. Am raschesten stellt sich eine Konstanz des Durchflusses am Katzendarm und an der Kaninchenniere ein. Nach wenigen Minuten ist am Katzendarm die Konstanz erreicht: sie währte bis zu einer Stunde. So lieferte der Katzendarm z. B. in verschiedenen Versuchen 60 Minuten lang 4,5 ccm pro Minute, 35 Minuten lang 18 ccm pro Minute, 38 Minuten lang 19 ccm pro Minute.

An der Kaninchenniere tritt die Konstanz des Durchflusses nach ca. einer halben Stunde ein; dann flossen aus der Vene z. B. nach halbstündiger Wartezeit 55 Minuten lang 100 Tropfen, 36 Minuten lang 50 Tropfen, 48 Minuten lang 60 Tropfen aus.

Bei der Katzenniere trat die Konstanz des Durchflusses indes erst nach 1—1 1/2 Stunde ein; die Dauer der Konstanz war alsdann auch eine genügende; so flossen z. B. durch die Niere 60 Minuten lang 25 Tropfen, 70 Minuten lang 25 Tropfen, 35 Minuten lang 70 Tropfen pro Minute.

Am ungünstigsten war das Verhalten des Kaninchendarmes; die Konstanz des Durchflussus trat nach 5—10 Minuten ein, dauerte aber nur sehr kurz, indem nach kurzdauernder Konstanz spontane Abnahme der Ausflußmenge eintrat; so lieferte der Kaninchendarm z. B. 20 Minuten lang 22 Tropfen, 12 Minuten lang 60 Tropfen, 10 Minuten lang 40 Tropfen.

An den unteren Extremitäten des Kaninchens stellte sich die Konstanz des Durchflusses nach wenigen Minuten ein, so flossen z. B. 10 Minuten lang je 21 ccm, 20 Minuten je 22 ccm, 16 Minuten 38 ccm aus.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß bei der Niere, dem Darm und der Extremität des Kaninchens und bei dem Katzendarm bald nach Durchspülung mit Ringerscher Flüssigkeit der Versuch begonnen werden kann, was bei der Katzenniere erst nach längerer Zeit möglich ist. Bei den Nieren ist sodann eine solange Periode der Konstanz zu erwarten, daß auch die Gifteinwirkung lange fortgesetzt werden kann, immerhin sind die Versuche nicht allzu lange auszudehnen, weil die Reaktionsfähigkeit der Gefäße abnimmt, und sich endlich spontane Erweiterung geltend macht. Bei den Darmversuchen verläuft die Normalkurve dagegen so, daß nach der raschen Einstellung auf eine verhältnismäßig kurze Dauer des konstanten Durchflusses zu rechnen ist. Über eine Stunde lang sollen die Ver-

suche nicht fortgesetzt werden, denn nach dieser Zeit macht sich namentlich am Kaninchendarm, aber auch am Katzendarm eine allmähliche Verlangsamung des Durchflusses geltend. Sie dürfte damit zusammenhängen, daß die Darmgefäße, im Gegensatz zu den Nierengefäßen oder denen der Extremität, nach verhältnismäßig kurzer Zeit durchlässig werden; das Darmlumen füllt sich prall mit Flüssigkeit und die Gewebsspannung muß die Darmgefäße direkt komprimieren. Bei der Extremitätendurchblutung ergab sich schon aus der sehr großen Durchflußmenge pro Minute, daß der ganze Versuch nie über eine halbe Stunde dauerte.

Ich verfüge im ganzen über 110 verwertbare Protokolle und gebe in den folgenden Tabellen beispielsweise Abschnitte aus dem Gesamtversuche, indem ich der Übersichtlichkeit halber nur die einzelnen wichtigen Zahlen zusammenstelle. In den Protokollen selbst wurde die Durchflußmenge fortlaufend pro 5 Minuten festgestellt und stets zwischendurch Stichproben der Tropfenzahl pro Minute gemacht. Wurde mit der Giftdurchströmung begonnen, so wurde jede Minute fortlaufend gezählt, um ein möglichst genaues Bild von dem Eintritt der Giftwirkung zu erhalten. Bei den Darmversuchen wurde nach Erlangung einer konstanten Durchflußzahl die geförderte Menge jede Minute in Kubikzentimetern fortlaufend gemessen, ebenso bei den Extremitätenversuchen.

Bei der nachherigen Ausspülung des Giftes mit Ringerscher Flüssigkeit wurde in gleicher Weise gezählt; die Mehrzahl der Versuche brach ich erst ab, wenn ein deutlicher Rückgang der Giftwirkung eingetreten war.

Als Gift wurde ein von Merck-Darmstadt hergestelltes und von uns umkrystallisiertes Digitoxin verwendet.

Zu Versuchen wurden ferner nur Organe benutzt, deren Durchflußgeschwindigkeit eine genügende war.

Durch die Untersuchungen von Trendelenburg[1]) uud Schmiedeberg[2]) am überlebenden Froschherzen ist festgestellt worden, daß es bei dem Wirkungsmechanismus der Digitaliskörper nur auf die Giftkonzentration ankommt und nicht auf die absolute in einer bestimmten Zeit durchfließende Menge, sodaß also auch bei verschieden gutem Durchfluß der einzelnen Organe die Versuche innerhalb gewisser Grenzen vergleichbar sind.

Versuche.

Verhalten der Nieren- und Darmgefäße bei der Katze.

In Tab. I S. 372 gebe ich zunächst einige typische Versuchsbeispiele über das Verhalten der Nierengefäße der Katze. Es sind 4 Ver-

1) Trendelenburg. Dieses Archiv Bd. 61. S. 262.
2) Schmiedeberg. Dieses Archiv Bd. 62. S. 306.

suchsprotokolle zusammengestellt, wie sie bei der Durchleitung mit 1,2 mg, mit 0,72 mg, mit 0,42 mg und mit 0,3 mg Digitoxin auf 100 ccm Ringerscher Lösung erhalten wurden. Die Konzentration von 1,2 mg pro 100, das ist ca. 1 : 80 000, wirkt wie alle höheren Konzentrationen deutlich verengernd, die Konzentration von 0,72 mg pro 100 d. i. ca. 1 : 140 000 deutlich erweiternd, die Konzentration von 0,42 mg pro 100 d. i. ca. 1 : 260 000 noch schwach erweiternd, während 0,3 mg pro 100 d. i. ca. 1 : 330 000 unwirksam ist.

Wie aus Versuch 16 ersichtlich ist, war der Rückgang der Erweiterung bei nachheriger Durchleitung mit Ringerscher Flüssigkeit deutlich, es trat aber in den meisten Versuchen sekundär spontan eine maximale Erweiterung der Nierengefäße ein.

Die folgende Tabelle II S. 373 illustriert in einigen Versuchsbeispielen die Wirkung der gleichen Konzentrationen auf die überlebenden Darmgefäße der Katze. 1,2 mg : 100 verengert ebenso wie alle höheren Konzentrationen stark, Rückgang durch Ringer tritt prompt ein; 0,75 : 100 verengert die Darmgefäße deutlich (diese Konzentration erweiterte die Nierengefäße!), 0,48 mg : 100 wirkt noch schwach verengernd, während 0,3 : 100 sowie alle stärkeren Verdünnungen ohne Wirkung ist.

Der Unterschied in der Reaktion der beiden Gefäßgebiete der Katze tritt am deutlichsten in einer tabellarischen Übersicht meiner mit verschiedenen Digitoxinkonzentrationen angestellten Versuche hervor. In Tab. III sind die einwandfreien Durchleitungsversuche nach der Konzentration geordnet zusammengestellt.

Aus der Tabelle (S. 374) ist ersichtlich, daß zwischen 3.0 und 0,8 mg : 100 alle Konzentrationon an der Niere wie am Darm gefäßverengend wirken, daß auf schwächere Konzentrationen (0,75--0,45 mg : 100) der Darm noch mit Verengerung, die Niere jedoch mit Erweiterung der Gefäße reagiert, und endlich, daß größere Verdünnungen des Giftes (unter 0,36 : 100) in beiden Gefäßgebieten unwirksam sind.

Schreiben wir den Digitaliskörpern je nach der einwirkenden Konzentration gefäßverengernde und gefäßerweiternde Wirkungen zu, so erweisen sich die Darmgefäße dem verengernden Einfluß des Digitoxins weit zugänglicher als die Nierengefäße. Das gleiche Verhalten fand Kasztan beim Strophanthin. Die für die Nierengefäße schon erweiternden Konzentrationen beider Substanzen sind für die Darmgefäße noch verengernde Konzentrationen. Darin stimmen meine Ergebnisse mit Digitoxin mit denen Kasztans mit Strophanthin überein. Während Kasztan jedoch mit noch größeren

Tabelle I. Zahlenbeispiele aus Versuchsprotokollen über 4 Versuche an Katzennieren.

Versuch Nr. 19 1,2 mg Digitoxin auf 100 Ringer			Versuch Nr. 16 0,72 mg Digitoxin auf 100 Ringer			Versuch Nr. 56 0,42 mg Digitoxin auf 100 Ringer			Versuch Nr. 62. 0,3 mg Digitoxin auf 100 Ringer		
Zeit	gtt pro Min.		Zeit	gtt pro Min.		Zeit	gtt pro Min.		Zeit	gtt pro Min.	
5.30	100	Ringer	6.22	50	Ringer	1.30	70	Ringer	2.20	30	Ringer
38	120	"	32	60	"	35	70	"	24	30	
42	120	"	40	60	"	50	70	"	28	30	
46	120	"	42	72	"	55	70	"	30	30	
48	120	"	46	72	"	2.04	70	"	32	30	
50	120	1,2 mg : 100	48	92	0,7 mg : 100	06	80	0,42 mg : 100	34	30	0,3 mg : 100
56	120	"	50	92	"	08	80	"	36	30	"
6.00	120	"	54	92	"	10	80	"	38	30	"
06	75	"	56	92	"	14	80	"	40	30	"
08	56	"	58	92	"	16	80	"	42	30	"
								"	46	30	"
10	45	Ringer	7.00	74	Ringer	18	70	"	48	30	"
14	45	"	04	74	"	20	70	"	50	30	"
18	70	"	06	74	"	24	70	"	55	30	"
26	90	"	08	74	"	26	70	"	3.00	30	"
30	120	"	10	100	"	30	70	"	04	30	"
32	120	"	14	120	"			vorübergeh. schwache Erweiterung	08	30	"
40	120	"	16	130	"				10	30	"
45	120	"	18	130							
		verengert			erweitert						ohne Wirkung

Tabelle II.

Zahlenbeispiele aus Versuchsprotokollen über 4 Versuche am Katzendarm.

Versuch Nr. 20 1,2 mg : 100 Ringer			Versuch Nr. 40 0,75 mg : 100 Ringer			Versuch Nr. 80 0,48 mg : 100 Ringer			Versuch Nr. 48 0,3 mg : 100 Ringer		
Zeit	ccm p. Min.		Zeit	ccm p. Min.		Zeit	ccm p. Min.		Zeit	ccm p. Min.	
2.30	8	Ringer	6.02	12	Ringer	12.50	4.0	Ringer			Ringer
32	8	"	04	12	"	52	4.0	"	12.40	7.0	"
34	8	"	08	12	"	54	4.0	"	42	7.0	"
36	8	"	10	12	"	56	4.0	"	44	7.0	"
38	8	"	12	12	"	57	4.0	"	46	7.0	"
40	1	1.2 mg : 100	13	2.5	0,75 mg : 100	58	3.5	0,48 mg : 100	48	7 0	0,3 mg : 100
42	1	"	14	2 5	"	1 00	3 5	"	50	7.0	"
43	1	"	16	2.5	"	02	3.0	"	52	7.0	"
44	1	"	17	2.5	"	04	3.0	"	54	7.0	"
45	1	"	18	2.5	"	06	3.0	"	56	7.0	"
						07	3 0	"			
47	1.5	Ringer			Ringer	08	3.0	Ringer	58	7.0	"
48	4.5	"	20	8.0	"	10	3.2	"	1.00	7.0	"
50	4.5	"	22	8.0	"	12	3.5	"	02	7.0	"
52	4.5	"	24	8.0	"	14	3.8	"	04	7 0	"
54	5.0	"	26	8.0	"	16	4 0	"	10	7.0	"
			28	8.0	"	20	4.0	"	16	7.0	"
			30	8.0	"	25	4.0	"	20	7.0	"
						30	4.0	"	24	7.0	"

Tabelle III.
Übersicht der Versuche an Katzenorganen.

Digitoxin auf 100 ccm Ringerscher Lösung mg	Niere Wirkung	in %	Rückg. d. Giftw. durch Ringer	Darm Wirkung	in %	Rückg. d. Giftw. durch Ringer
3,0	verengert	75	+	verengert	88	100%
3,0	„	69	100%	„	53	+
3,0	„	46	100 „			
1,5	„	53	100 „	„	48	+
1,5	„	47	100 „	„	45	
1,2	„	62	100 „			
1,0	„	20	+	„	45	—
0,8	vereng. schwach	8	+	„	40	+
0,8	vereng. schwach	—	—			
0,8	vereng. schwach	—	—			
0,75	erweitert	28	100%	„	70	100%
0,72	„	67	—	„	60	+
0,72	„	54	+	„	35	+
0,72	„	49	100%			
0,72	„	60	+			
0,48	„	14	+	„	43	100%
0,48	„	33	100%	„	10	+
0,48	ohne Wirk.	0	—			
0,45	schwach Erw.	—	—			
0,36	ohne Wirk.	0	0	keine deutl. W.	0	0
0,3	„	0	0	ohne Wirk.	0	0
0,3	„	0	0	„	0	0
0,3	„	0	0	keine deutl. W.	0	0
0,3	„	0	0	ohne Wirk.	0	0
0,24	„	0	0	ohne Wirk.	0	0
0,24	„	0	0	„	0	0
0,24	„	0	0	„	0	0

Anmerk.: In der Tabelle bedeutet + bei Rückgang auf Ringer, daß nur abgewartet wurde, ob bei Ringerdurchleitung die Giftwirkung überhaupt rückgängig gemacht werden konnte, trat dies ein, so wurde nicht bis zur Rückkehr zur Anfangszahl gewartet. Wo 100% vermerkt ist, wurde der völlige Rückgang abgewartet.

Verdünnungen von Strophanthin auch am Darm Gefäßerweiterung fand, also ein qualitativ gleiches Verhalten beider Gefäßgebiete nur mit verschobenen Schwellenwerten für die beiden entgegengesetzten Wirkungen konstatierte, konnte ich mit Digitoxin eine Erweiterung der Darmgefäße überhaupt nicht nachweisen. Die verengernde Wirkung des Digitoxins nimmt in größeren Verdünnungen immer mehr ab und geht an den Darmgefäßen in die unwirksame Verdünnung über, ohne daß sich wie an der Katzenniere erst noch eine erweiternde Dosis einschöbe. Die Darmgefäße sind demnach der erweiternden Wirkung des Digitoxins so wenig zugänglich und reagieren schon auf so geringe Konzentrationen mit Verengerung, daß sich eine deutliche Erweiterung an diesem Gefäßgebiete überhaupt nicht nachweisen läßt.

Tabelle IV.

Zahlenbeispiele aus Versuchsprotokollen über drei Versuche an Kaninchennieren.

Versuch Nr. 8 1,2 mg: 100 Ringer			Versuch Nr. 6 0,48 mg: 100 Ringer			Versuch Nr. 1 0,12 mg: 100 Ringer		
Zeit	gtt pro Min.		Zeit	gtt pro Min.		Zeit	gtt pro Min.	
2.15	130	Ringer	2.10	100	Ringer	7.30	100	Ringer
20	130	„	15	100	„	35	100	„
25	130	„	20	100	„	40	100	„
30	130	„	24	100	„	45	100	„
32	130	„	26	100	„			
34	50	1,2 mg: 100	28	100	0,48 mg: 100	50	100	0,12 mg: 100
38	40	„	29	120	„	55	100	„
44	40	„	30	120	„	8.00	100	„
50	40	„	35	120	„	5	100	„
56	40	„	40	120	„	10	100	„
			45	120	„	15	100	„
3.00	50	Ringer	50	120	Ringer	20	100	„
5	70	„	53	100	„	25	100	„
10	80	„	3.00	100	„	30	100	„
15	120	„	5	100	„	35	100	„
20	140	„	10	100	„	40	100	„
30	150	„	15	100	„			
34	150	„	20	100	„			
verengert			erweitert			ohne Wirkung		

Verhalten der Nieren-, Darm- und Haut-Muskelgefäße des Kaninchens.

In Tab. IV S. 375 gebe ich in gleicher Weise wie vorher 3 Beispiele über das Verhalten der Nierengefäße des Kaninchens gegenüber den Konzentrationen von 1,2 mg, 0,48 mg und 1,2 mg pro 100.

Die Konzentration 1,2 mg : 100 verengert die Nierengefäße stark, 0,48 mg : 100 erweitert die Nierengefäße deutlich, 0,12 mg : 100 ist ohne Wirkung, die Ausflußzahl bleibt bei dauernder Giftdurchströmung konstant.

In Tab. V folgen die gleichen Versuche am Kaninchendarm.

Tabelle V.

Zahlenbeispiele aus Versuchsprotokollen über 3 Versuche am Kaninchendarm.

Versuch Nr. 76 1,2 mg: 100 Ringer			Versuch Nr. 82 0,45 mg: 100 Ringer			Versuch Nr. 78 0,12 mg: 100 Ringer		
Zeit	ccm Min.		Zeit	ccm Min.		Zeit	ccm Min.	
4.05	11,0	Ringer	6.00	3,5	Ringer	3.24	2,2	Ringer
10	12,0	"	3	3,5	"	30	2,2	"
15	13,0	"	5	5,0	"	36	2,5	"
18	13,0	"	8	5,0	"	40	2,5	"
20	14,0	1,2 mg: 100	12	4,0	0,45 mg: 100	42	2,5	0,12 mg: 100
25	8,0	"	14	4,0	"	44	2,5	"
30	4,0	"	16	3,5	"	48	1,8	"
						54	1,2	"
35	3,0	Ringer	18	3,0	Ringer	4.00	1,0	Ringer
40	3,0	"	24	2,0	"	5	0,8	"
45	3,0	"	30	1,5	"	10	0,8	"
50	2,5	"	34	1,5	"	12	0,6	"
55	2,5	"	40	1,2	"	14	0,6	"
5.00	2,0	"	42	1,2	"	16	0,4	"
5	2,0	"	44	1,2	"	20	0,4	"
verengert			verengert			24	0,4	"
						vielleicht verengert		

Kasztan hatte schon eine störende Nebenerscheinung erwähnt, die besonders deutlich am Kaninchendarm bei Durchleitung mit Ringerscher Flüssigkeit eintrat, daß nämlich die Darmwand durchlässig wurde, wodurch der Versuch oft erschwert wird, selbst wenn man möglichst bald nach Eintritt der Konstanz die Giftwirkung prüft. Während Kasztan die Darmdurchblutungsversuche am ganzen

Kaninchen- und Katzendünndarme gemacht hatte, präparierte ich nun eine kleine Dünndarmschlinge, um eine bessere Übersicht über den Versuch zu erhalten. Ich wandte dabei im wesentlichen die Methode von Salvioli[1]) an, jedoch benutzte Salvioli als Durchströmungsflüssigkeit Kalbsblut, das mit 70 Teilen einer 0,75 proz. Kochsalzlösung verdünnt war. Eine kleine so präparierte Katzendarmschlinge lieferte in bezug auf Eintritt und Dauer der Konstanz günstige Versuchsbedingungen: die kleine Schlinge lief zu Beginn der Durchströmung mit Ringerscher Flüssigkeit prall voll, zeigte geringe Peristaltik, blieb vollkommen dicht bei konstanter Ausflußzahl, und erst nach 1 Stunde wurde die Darmwand durchlässig.

Der kaltkonservierte ganze Kaninchendünndarm läuft bei Ringerdurchleitung gleich zu Beginn des Versuchs prall voll infolge der Durchlässigkeit der Gefäßwände; — er liefert dann eine etwa 10—15 Minuten währende konstante Ausflußzahl; alsdann wird die Darmwand durchlässig, sodaß eine Giftwirkung verwischt oder in ihrer Beurteilung sehr erschwert wird; außerdem kann die geringe peristaltische Bewegung der prall gefüllten Darmschlingen Verlagerung der Kanülen und Abknickung der Gefäße herbeiführen, sodaß eine Giftwirkung vorgetäuscht werden kann.

Durch die Wahl einer nur kleinen halbkreisförmigen Dünndarmschlinge erzielte ich jedoch einen einwandfreien Versuchsverlauf; die Darmschlinge wurde dabei auf ein gewölbtes Uhrglas gelegt, sodaß die geringe Peristaltik keine Verlagerung der Kanüle hervorrufen konnte; auch konnte eine Undichtigkeit sofort bemerkt werden. Wurde kurz nach Eintritt der Giftwirkung mit Ringerscher Flüssigkeit nachgespült, so konnte doch in keinem Falle ein Rückgang der Verengerung erzielt werden. Nach etwa 20—30 Minuten wurde die Darmwand durchlässig bei maximaler Füllung des Darmlumens; die Ausflußzahl nahm konstant ab im Gegensatz zu den Katzendarmversuchen, wo ein Rückgang der Giftwirkung auf Ringerausspülung in vielen Fällen prompt eintrat.

Um einen Vergleich zwischen dem entbluteten und mit Kochsalz durchspülten, kalt konservierten Kaninchendarme und einem noch möglichst lebensfrischen Präparate zu erhalten, präparierte ich am urethanisierten Kaninchen von einem kleinen Bauchschnitt aus eine kleine Dünndarmschlinge: sie wurde nach Abklemmung und Unterbindung der Blut- und Lymphgefäße mit Kanülen versehen und herausgenommen; Gerinnungen konnten vermieden werden. Das Präparat wurde sofort im Kasten mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt und stellte sich nach wenigen Minuten auf eine konstante Durchflußzahl ein, so flossen z. B. aus der Vene 50 Minuten lang 27 Tropfen, oder in einem anderen Veasuch 55 Minuten lang 38 Tropfen aus.

Die so gewonnene Schlinge lief zu Beginn des Versuches ganz wenig voll, der Darm behielt seine normale Konfiguration und zeigte alsbald lebhafte gleichmäßige Peristaltik; Verlagerungen waren in der Versuchsanordnung ausgeschlossen.

---

1) Salvioli Du Bois' Archiv der Physiologie 1880 Suppl.

Ich gebe als Beispiel ein Versuchsprotokoll wieder:

Versuch beginnt 1^{45}, Darm zeigt ziemlich lebhafte Peristaltik, Präparat vollkommen dicht, Durchfluß 3,7 ccm pro Minute.

2 Uhr unverändert, Ausfluß 3,9 ccm pro Minute.

2^{10} „ „ „ „ „

2^{20} Darmlumen erscheint etwas mehr mit Flüssigkeit gefüllt, Darmwand von normaler Konfiguration, ruhige, gleichmäßige Peristaltik, Präparat vollkommen dicht, Ausfluß 3,9 ccm pro Minute.

2^{30} dasselbe.

2^{35} Darmlumen wird angefüllt, Darmwand wird glatter, Peristaltik lebhaft, Präparat vollkommen dicht, Ausfluß 3,4 ccm pro Minute.

2^{45} Darm ist prall gefüllt, ohne Peristaltik, vollkommen dicht, Ausfluß 2,4 ccm pro Minute.

2^{50} Darmwand wird nach außen durchlässig, Ausfluss 1,8 ccm pro Minute. Lumen maximal gefüllt, Peristaltik völlig erloschen, Versuch abgebrochen.

An diesen möglichst frisch gewonnenen Präparaten erfolgte der Eintritt der Giftwirkung langsamer als an kaltkonservierten Präparaten des entbluteten und mit Kochsalz durchspülten Tieres, sodaß die Empfindlichkeit des kaltkonservierten Präparates größer erschien als die des möglichst frisch gewonnenen. Trotzdem das letztere in bezug auf die Dauer der Konstanz günstigere Bedingungen bot, so wählte ich doch die kaltkonservierte Darmschlinge, um meine Versuche mit der Niere gleichwertigen Präparaten zu machen. Die größere Empfindlichkeit der älteren Präparate stimmt überein mit der Beobachtung von Trendelenburg[1]), welcher die Froschgefäße am nächsten Tage der Adrenalinwirkung gegenüber empfindlicher fand als kurz nach der Präparation.

Wie aus Tab. V hervorgeht, verengern die Konzentration von 1,2 mg herab in 0,12 mg : 100 d. h. bis 1 : 840000 die Darmgefäße des Kaninchens. In einigen Darmversuchen war bei der Konzentration 0,3 mg pro 100 d. i. ca. 1 : 330000 schon keine deutliche Wirkung mehr zu beobachten; bei den über 0,3 mg pro 100 liegenden Digitoxinkonzentrationen konnte in allen Versuchen ein plötzliches Abnehmen der Ausflußzahl festgestellt werden, sobald das Gift die Darmgefäße erreicht hatte. Ein Rückgang der Giftwirkung konnte in keinem Falle erzielt werden.

In Tab. VI gebe ich 3 Versuchsbeispiele an den Hautmuskelgefäßen der unteren Extremität des Kaninchens.

Die Durchblutung geschah in der Weise, daß nach sorgfältiger Unterbindung von Blase und Darm durch Massenligaturen und nach Umstechung der Hautgefäße in der Schnittwunde und Umschnürung der Haut um die Wirbelsäule, Kanülen in die Aorta abd. und Vena cava unterhalb des Ab-

1) Trendelenburg Dieses Archiv 1910 Bd. 63 S. 161.

ganges der Art. renales eingeführt wurden; die Präparate waren vollkommen dicht, die Durchflußmenge bei geringem Druck natürlich eine im Vergleich zu Niere und Darm unverhältnismäßig große.

Tabelle VI.

Zahlenbeispiele aus Versuchsprotokollen über 3 Versuche am Haut-Muskelgefäßgebiet des Kaninchens.

Versuch Nr. 86 3,0 mg : 100 Ringer			Versuch Nr. 90 1,8 mg : 100 Ringer			Versuch Nr. 85 1,5 mg : 100 Ringer		
Zeit	ccm Min.		Zeit	ccm Min.		Zeit	ccm Min.	
1.10	30	Ringer	12.50	30	Ringer	4.45	22	Ringer
12	30	"	52	30	"	47	22	"
14	30	"	54	30	"	50	22	"
18	30	"	56	30	"	55	22	"
20	28	3,0 mg : 100	58	30	1,8 mg : 100	57	22	1,5 mg : 100
22	26	"	1.00	30	"	59	22	"
24	26	"	2	30	"	5.02	22	"
			4	30	"	6	22	"
			6	29.4	"	8	22	"
26	26	Ringer	8	29.4	"	10	22	"
28	26	"	10	29.4	"	14	22	"
30	30	"	12	29.4	"	16	22	"
32	30	"	14	29.4	"	18	22	"
34	30	"	16	29.4	"	20	22	"
36	30	"	18	29.4	"	22	22	"

Wie aus der Tab. VI ersichtlich ist, verengert die Giftkonzentration 3,0 mg pro 100 d. i. etwa 1 : 33 000 die Haut-Muskelgefäße deutlich, 1,8 mg pro 100 d. i. etwa 1 : 55 000 noch schwach, während 1,5 mg pro 100 d. i. etwa 1 : 70 000 schon ohne Wirkung ist.

Endlich lasse ich in Tab. VII eine Übersicht folgen über die wesentlichen Versuche an Kaninchenorganen.

An den 3 untersuchten Gefäßgebieten wirkt Digitoxin also in einer Konzentration von 3 mg:100 sicher verengernd. Aber schon 1,5 mg:100 wirkt auf die Haut- Muskelgefäße nicht mehr, während die gleiche Konzentration Nieren- und Darmgefäße stark verengern. Die Haut-Muskelgefäße sind demnach das unempfindlichste der 3 untersuchten Gefäßgebiete. Im übrigen zeigt die Tabelle den gleichen Unterschied der Empfindlichkeit von Nieren- und Darmgefäßen gegenüber der verengernden Digitoxinwirkung wie die Tab. III der Versuche an Katzenorganen, mit dem Unterschiede, daß die erweiternde Zone an

Tabelle VII.

Übersicht der Versuche an Kaninchenorganen.

mg Digitoxin auf 100 cm Ring. Lös.	Niere		Rückgang der Giftw. durch Ring.	Darm		Rückgang der G. W. durch Ring.	Haut-Muskelgefäße		Rückgang durch Ring.
	Wirkung	in %	%	Wirkung	in %	%	Wirkung	in %	%
3.0	verengert	80	140	—			verengert	13	100
3.0	„			—		—	„	17	100
3.0	—	—	–	—		—	„	18	100
1.8	verengert	90	+	—		—	schw.vereng.	6	—
1.8	„	75	100	—		—	„	15	—
1.5	—			verengert	90	—	ohne Wirk.	—	—
1.5	—			„	75	—	„	—	—
1.5	—			„	80	—	„	—	—
1.2	verengert	70	120	„	78	—			
1.0	„	50	+	„	82	—			
0.9	„	30	100	„		—			
0.6	„	16	100	„	25	—			
0.6	„	24	+	„	30	—			
0.6	„	18	+	„	—	—			
0 48	erweitert	40	0	„	47	—			
0.48	„	80	+	„	—	—			
0.48	„	20	100	„	38	—			
0.48	„	36	100	„	70	—			
0.48	„	59	+	„	45	—			
0.45	„	46	120	—	—	—			
0.42	„	30	+	„	68	—			
0.36	„	58	+	„					
0.36	„	56	100	„	45	—			
0.3	ohne Wirk.	—	—	„	64	—			
0.3	erw.schwach	10	+	„	—	—			
0.3	ohne Wirk.	—	—	ohne Wirk.	—	—			
0.3	„	—	—	„	—	—			
0.3	erw.schwach	12	—	—					
0.3	ohne Wirk.	—		—	—				
0.24	„	—	—						
0.24	„	—	—	ohne Wirk.	—	—			
0.24	„	—	—	schw.vereng.	—	—			
0.18	„	—	—	—					
0.14	„	—	—	—					
0.12	„	—		schw.vereng.	—	—			

den Gefäßen der Kaninchenniere etwas nach unten verschoben und deutlicher ausgeprägt ist.

Wie bei den Katzenorganen schiebt sich vor die unwirksamen Giftverdünnungen noch eine Zone ein, welche die Gefäße der Niere deutlich erweitert, die des Darmes deutlich verengert; diese Werte liegen etwa bei 0,48 mg pro 100 und reichen etwa bis 0,3 mg pro 100. Die letztere Konzentration war in der Hälfte der Versuche bei der Niere ohne Wirkung, in der anderen Hälfte schwach erweiternd; die gleiche Konzentration wirkte auf den Darm mehreremal verengernd oder zeigte keine sichere Wirkung, d. h. die Ausflußmenge nahm nicht plötzlich, sondern langsam ab.

Auch an den Darmgefäßen des Kaninchens läßt sich also im Gegensatz zu Strophanthin keine Digitoxinkonzentration ermitteln, die Gefäßerweiterung hervorruft. Die verengernde Wirkung prävaliert immer. Allerdings hat auch Kasztan mit Rücksicht auf die methodischen Schwierigkeiten bei der Durchleitung des ganzen Dünndarms für das Strophanthin Zweifel ausgesprochen, ob die Erweiterung der Darmgefäße nicht vorgetäuscht sein könnte. „Man möchte fast schließen,“ sagt er, „daß die Darmgefäße des Kaninchens auf Strophantin nur mit Verengerung reagieren, da die erweiternden Dosen den unwirksamen schon so nahe liegen.“ Für das Digitoxin läßt sich bei Anwendung der von mir beschriebenen Methodik mit Sicherheit aussagen, daß die Darmgefäße im Gegensatz zu denen der Nieren immer nur mit Verengerung auf Digitoxin reagieren. Verdünnungen, die nicht mehr verengern, wirken überhaupt nicht mehr.

An den Haut-Muskelgefäßen konnte ich in 10 Versuchen eine erweiternde Konzentration nicht auffinden. Aber auch gegen die verengernde Digitoxinwirkung sind diese Gefäßwände so unempfindlich, daß Konzentrationen, die die Nieren- und Darmgefäße des Kaninchens noch deutlich verengern, z. B. 1,5 mg pro 100 die Haut-Muskelgefäße vollkommen unbeeinflußt lassen.

Zusammenfassend kann über die Ergebnisse der Durchleitungsversuche an den überlebenden Gefäßgebieten folgendes gesagt werden:

Wie für das Strophanthin läßt sich somit für das Digitoxin feststellen, daß diesen Substanzen der Digitalisgruppe zweierlei Wirkungen auf die Gefäßwände zukommen: eine verengernde und eine erweiternde. Bei starken Konzentrationen überwiegt die verengernde Wirkung, bei geringen Konzentrationen kommt die periphere Gefäßerweiterung auch beim Digitoxin zum Vorschein. Im Gegensatz zum Strophanthin kann sie aber nach Digitoxin nur

an den Nierengefäßen nachgewiesen werden, aber nicht an den Darmgefäßen.

Im allgemeinen wirkt das Strophanthin-g Thoms schneller als das Digitoxin, und ist leicht ohne Nachwirkung ausspülbar. Mit dieser größeren Raschheit der Wirkung, d. h. wahrscheinlich des Eindringens, hängt es vermutlich zusammen, daß die Wirksamkeit des Strophanthins-g an isolierten Organen so viel größer erscheint als die des Digitoxins. Um bei der Durchströmung der Gefäßgebiete mit Digitoxin die gleichen Effekte wie mit Strophanthin-g zu erzielen, sind die etwa 10 fachen Konzentrationen erforderlich, die Nachwirkungen aber auch nach gründlicher Ringerdurchspülung viel ausgeprägter.

Als das wesentlichste Resultat ergibt sich, daß die verschiedenen Gefäßgebiete bei der Durchleitung überlebender Organe auf das Digitoxin verschieden reagieren und zwar in ganz gesetzmäßiger Weise. Die Darmgefäße sind unter den untersuchten Organen der verengernden Digitoxinwirkung weitaus am leichtesten zugänglich; die geringsten überhaupt wirksamen Konzentrationen wirken noch verengernd. Die Nierengefäße werden durch eben noch wirksame, aber auch noch durch stärkere, am Darm noch sehr deutlich verengernde Konzentrationen erweitert. Stärkere Konzentrationen verengern auch die Nierengefäße. Der Gefäßwirkung des Digitoxins am wenigsten zugänglich sind die Haut-Muskelgefäße, die durch die gleichen, den Darm und die Niere stark verengernden Gaben noch unbeeinflußt bleiben.

Es blieb noch zu untersuchen, ob die an den überlebenden Gefäßen wirksamen Giftmengen auf das isolierte schlagende Warmblüterherz einen Einfluß hatten und wie sich derselbe äußern würde. Die für die Gefäße gefundenen Schwellenwerte wurden am isolierten schlagenden Kaninchenherzen in der Weise geprüft, daß ermittelt wurde, nach welcher Zeit die für die Gefäße in Betracht kommenden Giftmengen am Herzen systolischen Stillstand hervorriefen; genauere Feststellungen über das Verhalten der Coronargefäße, über Herzarbeit, das Minutenvolumen usw. kamen nicht in Frage. Ich bediente mich des Langendorffschen und von Rohde[1]) modifizierten Apparates. In einem zweiten Bassin befand sich die mit indigsulfo saurem Natrium blau gefärbte, das Gift enthaltende Flüssigkeit. An giftfreien Farblösungen konnte die Unschädlichkeit des Farbzusatzes nachgewiesen werden.

1) E. Rohde, Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 68 S. 181.

Hatten die Kaninchenherzen ca. eine halbe Stunde regelmäßig und gleichmäßig geschlagen, so wurde die Giftdurchströmung begonnen. War die Giftwirkung, d. h. der systolische Stillstand eingetreten, so konnte sofort aus dem die normale Nährflüssigkeit enthaltenden Bassin das Gift aus dem Herzen ausgespült werden. Während der Giftdurchströmung wurde eine Dauerkurve gezeichnet, im übrigen stets Stichproben aufgenommen.

Aus Tab. VIII ist ersichtlich, daß 0,6 mg pro 100 am Kaninchenherzen nach 7—8 Minuten systolischen Stillstand hervorruft. Die Konzentration 0,3 mg pro 100, welche an den Nierengefäßen des Kaninchens noch schwach erweiternd wirkt, ruft am Herzen nach ca. einer halben Stunde erst den systolischen Stillstand hervor. Die Konzentration 0,15 mg pro 100, welche den für alle geprüften Gefäßgebiete unwirksamen entspricht, ruft am Herzen auch den systolischen Stillstand nicht mehr hervor.

Tabelle VIII.
Beispiele aus Versuchsprotokollen der Herzversuche mit Digitoxin.

Giftmenge auf 100 ccm	Eintritt des syst. Stillstandes	Aufhebung des syst. Stillstandes
0,6 mg	nach 7 Min.	—
0,6 „	„ 9 „	—
0,6 „	„ 7 „	nach 1 Minute
0,3 „	„ 27 „	sofortige Erholung
0,3 „	„ 25 „	„ „
0,3 „	„ 29 „	„ „
0,15 „	kein syst. Stillst.	—
0,15 „	„ „ „	—

In fast allen Versuchen wurde nach Eintritt des systolischen Stillstandes sofort mit normaler Nährflüssigkeit[1]) nachgespült; meist trat schon nach einer Minute die Erholung des Herzens ein; die Herztätigkeit war alsdann gleichmäßiger und regelmäßiger als vor der Giftdurchströmung. Wurde zum zweiten Male die gleiche Giftkonzentration angewendet, so zeigte das Herz nunmehr eine größere Empfindlichkeit gegen die gleiche Giftmenge; es trat nach kürzerer Zeit als vorher der systolische Stillstand ein. Die Ausspülung des Giftes und die Erholung des Herzens war auch dann noch möglich.

1) Ringer'sche Lösung 1000 ccm, Traubenzucker 2 g } mit Sauerstoff gesättigt.

Aus dem Gesagten geht also hervor, daß die für das Kaninchenherz wirksamen, d. h. nach kürzerer oder längerer Zeit systolischen Stillstand hervorrufenden Giftmengen ungefähr in der gleichen Zone liegen mit den Giftkonzentrationen des Digitoxins, welche an den überlebenden Gefäßen erweiternd wirkten.

Das gleiche Resultat ergaben Versuche, welche Frau Dr. Gross-Schmitzdorff mit dem Strophanthin-g am isolierten schlagenden Kaninchenherzen im hiesigen Institute angestellt hat. Diese sind in Tab. IX wiedergegeben.

Tabelle IX.

Beispiele von Herzversuchen mit Strophantin-g.

Giftmenge auf 100 ccm	Eintritt des syst. Stillstandes
0,08 mg	nach 18 Min.
0,04 „	„ 26 „
0,025 „	„ 30 „
0,025 „	„ 68 „
0,025 „	„ 60 „
	kein syst. Stillst.
0,0125 mg	nach 3 Stunden
0,0125 „	„ 3 „
0,0125 „	„ 4 „

Die Konzentration von 0,08 mg : 100 ruft nach etwa 18 Minuten, die Konzentration von 0,04 mg : 100 etwa nach 28 Minuten systolischen Stillstand hervor; die die Kaninchennierengefäße erweiternde Giftmenge lag bei 0,05 mg : 100. Während die Giftmenge von 0,025 mg : 100 erst nach einer Stunde systolischen Stillstand bewirkte, schlug das Herz bei Durchströmung mit Giftmengen von 0,0125 mg: 100 3—4 Stunden weiter.

Fassen wir das Ergebnis der Herzversuche zusammen, so ergibt sich, daß sowohl für das Digitoxin als auch für das Strophanthin-g Thoms die Schwellenwerte der Giftkonzentrationen für die geprüften überlebenden Gefäßgebiete und für das isolierte Warmblüterherz ungefähr in gleicher Zone liegen und daß die für die Gefäße in Betracht kommenden Giftmengen nicht etwa schon für das Herz schwer toxische sind.

Schlußfolgerungen.

Was wir feststellen konnten, ist vielleicht nicht die wahre Empfindlichkeit der lebenden Gefäße und des Herzens, sondern nur ein Äquivalentbild derselben, denn es ist von vornherein anzunehmen, daß die überlebenden Organe in quantitativer Beziehung anders reagieren als die lebenden, und daß die Gifte in dem chemischen Milieu der Ringerschen Salzlösung quantitativ anders einwirken als im lebenden Blute. Aber die Feststellung der Schwellenwerte für die einzelnen Wirkungen unter möglichst gleich gehaltenen Versuchsbedingungen gestattet dennoch einen Vergleich der relativen Empfindlichkeit der einzelnen Angriffspunkte. Wir dürfen annehmen, daß die Skala der Empfindlichkeiten zwar verschoben, aber in den gegenseitigen Beziehungen gleich geblieben ist.

Der Vergleich ergibt zunächst, daß Konzentrationen von Digitoxin, welche die Darm- und Nierengefäße verengern, noch ohne Wirkung auf die Haut-Muskelgefäße bleiben. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Gottlieb und Magnus[1]) am lebenden Tier überein. Sie fanden, daß es auch im akuten Versuch bei allen Digitaliskörpern Stadien der Giftwirkung gibt, in denen die Haut-Muskelgefäße weiter werden, und zwar deshalb weiter werden, weil sie nicht selbst der Verengerung unterliegen, die bei der gleichen Giftwirkung im Splanchnicusgebiet eintritt; aus den inneren Gefäßgebieten wird das Blut deshalb mechanisch und durch einen depressorischen Reflex in die peripheren Gefäßgebiete hinübergedrängt. Dieses Verhalten fanden Gottlieb und Magnus als Regel bei Strophanthin, Digitalin und anderen Digitalissubstanzen, bei dem am stärksten gefäßverengernden Digitoxin kam dagegen die Erweiterung der Haut-Muskelgefäße nur ausnahmsweise zur Beobachtung. Dabei handelte es sich aber um toxische Dosen, und mit Recht haben die Verfasser schon damals hervorgehoben, daß für geringere Digitoxingaben wie für das Strophanthin eine geringere Empfindlichkeit der Hautmuskelgefäße der verengernden Digitoxinwirkung gegenüber anzunehmen sei.

Aus dem Vergleich der relativen Empfindlichkeit von Darm- und Nierengefäßen ergibt sich weiter die Erklärung der plethysmographischen Beobachtungen, welche Löwi und Jonescu[2]) am lebenden Tier mit dem sog. Digitoxinum solubile (Digalen) machten. Gottlieb und Magnus hatten früher gesehen, daß das Nierenvolumen, sowie

1) Gottlieb u. Magnus a. a. O.

2) Löwi u. Jonescu, dieses Archiv Bd. 59 S. 71.

das Darmvolumen klein blieb, d. h. daß auch in diesem Gefäßgebiete eine deutliche Verengerung bestand, solange der Blutdruck durch große Digitoxingaben beträchtlich gesteigert war. Löwi und Jonescu untersuchten nun den Einfluß weit weniger wirksamer Gaben von Digalen. Sie beobachteten dabei ein anderes Verhalten der plethysmographischen Kurven von Darm und Niere nach Gaben, die noch keine oder nur eine kaum nennenswerte Blutdrucksteigerung hervorriefen. Dieser geringere Grad der Giftwirkung zeigte ihnen den gleichen Gegensatz in der Wirkung auf die lebenden Nieren- und Darmgefäße, wie ihn unsere Versuche mit eben noch wirksamen Digitoxinkonzentrationen an den überlebenden Gefäßen ergeben: deutliche Erweiterung der Nierengefäße und gleichzeitig geringe Verengerung der Darmgefäße. Der gleichsinnige Ausfall der Versuche Löwis und Jonescus mit Strophanthin zeigt gleichfalls Übereinstimmung mit den Feststellungen Kasztans über die Wirkung dieser Substanz der Digitalisgruppe auf die überlebenden Gefäße. Wir werden also vermuten dürfen, daß die Gaben von Strophanthin und Digitoxin, die am lebenden Tiere zur Erweiterung der Nierengefäße führen und dadurch den Eintritt der Diurese begünstigen, einen Wirkungsgrad der Gifte darstellen, welcher jener Zone der Konzentrationen entspricht, bei der sich im Durchleitungsversuch neben Erweiterung der Nierengefäße Verengerung der Darmgefäße findet. Diese Auffassung entspricht wohl auch am besten den Erfahrungen mit therapeutischen, den Blutdruck nicht oder nur wenig steigernden Gaben am Menschen: die gute Diurese beim Heilerfolg der Digitalis läßt auf Gefäßerweiterung in diesem Gebiete schließen, die günstige Beeinflussung der splanchnischen Stauung, der Leberhyperämie usw. läßt eine Entlastung des überfüllten Pfortadergebietes bei der Digitalistherapie vermuten, die durch eine Verengerung der Darmgefäße unterstützt werden muß.

Allerdings stehen mit dieser Auffassung neuere Versuche nicht im Einklang, die Vagt und Eichmüller[1]) an gesunden Menschen angestellt haben; sie konnten nach intravenöser Injektion von Digitalissubstanzen eine Verengerung der Darmgefäße nicht feststellen, obgleich eine, freilich nur sehr geringe Herzwirkung eintrat. Doch wirkten die Gaben auch nicht diuretisch, sie genügten also auch wohl nicht, um an Gesunden eine Erweiterung der Nierengefäße hervorzurufen. Am herzkranken Menschen,

---

1) Vagt, Medizinische Klinik 1909 Nr. 49; Eychmüller, Berliner klinische Wochenschrift 1909 Nr. 37; vgl. auch O. Müller, Verhandl. des 26. Kongresses für innere Medizin, Wiesbaden 1909.

bei dem die gleichen Gaben starke Herzwirkung und Diurese erzeugen, konnte das Verhalten der Darmgefäße nicht geprüft werden. Um aber aus dem Gleichbleiben der Armgefäße auf das Fehlen von Gefäßveränderungen in den inneren Organen zu schließen, dazu scheinen uns die Verhältnisse am pathologisch gestörten Kreislauf zu kompliziert zu sein.

Wenden wir uns nun zu der Frage, ob die erörterten Gefäßwirkungen schon bei denjenigen Digitalisgaben zu erwarten sind, von deren cardialer Wirkung wir in erster Linie Gebrauch machen. Wir können zu diesem Zwecke die Empfindlichkeit der Gefäße und die Giftempfindlichkeit des Herzens auf Grund ihrer Prüfung an überlebenden Organen miteinander vergleichen. Dabei kann es sich freilich nur um einen recht groben Vergleich handeln. Wir können nur unter möglichst gleichen Bedingungen feststellen, auf welche Schwellenwerte der Konzentrationen von Digitoxin und Strophanthin die einzelnen Gefäßgebiete und auf welche Schwellenwerte das Herz reagiert. Dieser Vergleich wird aber dadurch erschwert, daß es sich hier um verschiedenartige und daher nur mit verschieden empfindlichen Methoden feststellbare Vorgänge handelt, einerseits um Veränderungen in der Gefäßweite, die am Durchfluß der durchleiteten Flüssigkeit gemessen werden, und andererseits um Vergrößerung der Systolen, Veränderungen der Pulzfrequenz und endlich um den Eintritt des systolischen Stillstandes am Herzen. Wir werden also die Frage nur dahin zu präzisieren haben, ob die Konzentrationen der Digitaliskörper, die die Weite der untersuchten Gefäßgebiete an überlebenden Organen verändern, etwa schon in den Bereich solcher Gaben fallen, die für das unter gleichen Bedingungen durchströmte überlebende Herz schon rasch toxisch werden.

Wir haben die Schwellenwerte für die Gefäßveränderungen am Darm, an der Niere, an den Gefäßen der Extremität bei kontinuierlicher Durchströmung mit einer gleichbleibenden Giftkonzentration festgestellt. Die Verengerung oder Erweiterung des betreffenden Gefäßgebietes tritt dabei nach Strophanthin innerhalb weniger Minuten, nach Digitoxin innerhalb 5—10 Minuten ein. Wir werden also zu fragen haben, ob eine gleichlang dauernde Durchleitung mit den gleichen Konzentrationen der Gifte das Herz schon schwer schädigt oder ob diese Konzentrationen in der Zeit, während der sie an den Gefäßen wirksam werden, vom Herzen noch gut ertragen werden. Die Versuche haben ergeben, daß die für die Darmgefäße verengernde, an den Nierengefäßen aber erweiternde Konzentration von 0,3 mg Digitoxin mindestens $1/2$ Stunde lang durch das Herz zirkulieren kann, ehe es zum systolischen Stillstand kommt. Nach der Zeit, in der sich die Gefäßver-

änderungen schon deutlich ausprägen, schlägt das Herz noch völlig regelmäßig und seine Systolen sind verstärkt. Die therapeutische Wirkung am Herzen läßt sich also unter den gleichen Bedingungen nach ungefähr der gleichen Zeit feststellen wie die Veränderung der Darmgefäße und die gleichzeitige Erweiterung der Nierengefäße. Die toxische Wirkung auf das Herz: seine Neigung zur dauernd systolischen Stellung, Irregularität der Herztätigkeit und endlich der systolische Stillstand folgen erst später nach.

Wollen wir diese Feststellungen mit den Vorgängen bei der Digitalistherapie in Parallele stellen, so können wir am ehesten die intravenöse Injektion von Strophanthin oder von anderen Digitalissubstanzen heranziehen. Hier sind die Vorgänge übersichtlicher als bei der Einführung von Digitalis in den Magen. Eine bestimmte Konzentration der Digitalissubstanzen wird unmittelbar nach der intravenösen Injektion ihr Maximum aufweisen und allmählich wird die Konzentration im Blute durch Fixierung und Ausscheidung resp. Zerstörung des Giftes abnehmen. Wenn das Herz kurze Zeit nach der Einleitung einer intravenösen Digitalistherapie die Verbesserung seiner Tätigkeit zeigt und die Blutverteilung zur Norm zurückkehrt, so werden wir annehmen dürfen, daß das kurz dauernde Zirkulieren der Digitalissubstanz zur vollen Entwicklung der cardialen Wirkung ausgereicht hat. Legen wir den Vergleich der Empfindlichkeit des überlebenden Herzens und der überlebenden Gefäße den Überlegungen zugrunde, so wäre anzunehmen, daß diese für das Herz rasch wirksame Konzentration des Digitaliskörpers auch die spezifisch erweiternde Wirkung auf die Nierengefäße und gleichzeitig eine Verengerung der Darmgefäße zustande bringt.

XXVIII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Greifswald.

Untersuchungen über die Permeabilität der Gefäßwand.[1])

Von

Prof. Dr. **S. Weber**.

Die hohe Bedeutung, die der Austausch zwischen Bestandteilen des Blutes und der Gewebsflüssigkeit bzw. der Gewebe selbst hat, ist seit langem außer Zweifel. Dagegen ist es eine noch ungelöste Frage, in welcher Weise Lösungen das anscheinend geschlossene Gefäßnetz verlassen, bzw. in dasselbe eindringen. Mir scheint letztere Frage theoretisch und praktisch für die Physiologen wie für die Kliniker von erheblichem Interesse, da sie z. B. sowohl für das Geschehen der Ernährung wie für die Pathogenese der Ödeme von Bedeutung ist.

Die primitive Annahme, daß Lösungen aus dem Kapillarnetz durch den Blutdruck hinausfiltriert würden, mußte mit steigender Erfahrung fallen gelassen werden. Ebensowenig physiologisch will uns die „histologische" Auffassung erscheinen, der zufolge ein Hindurchtreten von Flüssigkeit durch Auseinanderweichen der Kittlinien zwischen den einzelnen Angiothelzellen der Kapillaren erfolgen soll. Daß derart grobe Vorstellungen dem überaus fein funktionierenden Mechanismus, um den es sich hier handelt, unmöglich entsprechen können, bedarf hier keiner besonderen Ausführung.

Nach der Ausbildung der physikalischen Chemie der „verdünnten Lösungen" schien es zunächst, als ob man auch die Strömungen durch die Gefäßwand hindurch restlos aus diesen physikalischen Gesetzen ableiten könnte, bis auch gegen diese Präsumption sich gewichtige Erfahrungen geltend machen ließen.

---

1) Die Arbeit wurde unter dem Direktoriat des Herrn Geh. Rat Minkowski 1907 begonnen und nach mehrjähriger Unterbrechung mit gütiger Erlaubnis des Herrn Prof. Dr. Steyrer im W. S. 1910 zu Greifswald beendet.

Es kann nicht Zweck dieser Arbeit sein, eine jener oft wiederholten Literaturübersichten über das hier interessierende Gebiet, das sich auf Lymphbildung, Resorption, auch Nierenfunktion und deren Pathologie erstreckt, zu geben. Ich begnüge mich damit, auf einige besonders ausführliche oder besonders wertvolle Abhandlungen [1]) hinzuweisen, in denen alle etwa hier noch zu erwähnenden Einzeluntersuchungen sorgfältig registriert und verarbeitet sind.

Für die Frage der Permeabilität der Gefäßendothelien resümiere ich aus der Literatur folgende Gesichtspunkte.

Die Durchlässigkeit der Gefäßwand (der Kapillaren) kann eine Funktion der lebenden Angiothelzellen sein, von deren Ernährung, von dem durchströmenden Blute, von Gefäßreflexen usw. abhängig sein. Das hieße, eine sekretorische Funktion jener Zellen annehmen und bis zu einem gewissen Grade die Gewebsernährung von ihnen abhängig machen, Asher hat diese Auffassung mit einer geistreichen Versuchsanordnung (die aber nur für die Speicheldrüsen gelten kann!) bekämpft und desgleichen sind viele andere Autoren mit theoretischen Bedenken gegen den gefürchteten Vitalismus jener „Sekretion“ aufgetreten.

Die Gefäßwand kann andererseits passiv gegenüber dem Durchtritte von Lösungen sich verhalten. Dann wird die Permeabilität abhängig von dem jeweiligen Zustande des Blutes oder dem lokalen Bedürfnisse der Gewebszellen, die einen Flüssigkeitsstrom ansaugen oder abstoßen.

In seinen Arbeiten über die Lymphbildung bezeichnet Asher mit Recht die Zellarbeit als den Regulator dieser Flüssigkeitsbewegung. Verhält sich nun die Gefäßwand selber passiv bei der Produktion der Gewebsflüssigkeit, so sind es demnach die arbeitenden Gewebszellen, welche das quantum und quale der die Gefäßmembran passierenden Flüssigkeit bestimmen.

---

1) Aster, zahlr. Arbeiten, davon besonders wichtig Biochem. Zeitschr. 14, 1—124, 1908. Zusammenfassendes Referat im Biochem. Zentralblatt 1905.

Cohnheim, O. Die Physiol. der Verdauung 1908, Vorlesung 17.

Hamburger. Osmotischer Druck und Jonenlehre (besonders Band II) 1902—1904.

Martin H. Fischer. Das Ödem. Deutsch von Schorr und Ostwald 1910.

Meyer u. Gottlieb. Die experimentelle Pharmakologie 1910. (Wirkung der Diuretica, Salze usw.)

Overton. Über den Mechanimus der Resorption und Sekretion. Handbuch der Physiologie 1907, Bd. II. 744—898. (Zahlreiche Literatur auch besonders botanischer Arbeiten).

Die Zelltätigkeit verändert die osmotische Konzentration der Gewebsflüssigkeit, es kann aber nicht ernsthaft behauptet werden, daß diese Verschiedenheit des osmotischen Druckes das Primäre des ganzen Stoffaustausches sei, wenn auch nicht geleugnet sein soll, daß osmotische Vorgänge ihre Bedeutung hierbei haben. Die von Hamburger mit aller Reserve vorgetragenen Auffassungen sind in der Folge vielfach sehr wesentlich vergröbert worden. (cf. hierzu die sehr klaren Ausführungen von O. Cohnheim.) Neuerdings vertritt M. Fischer eine ebenso eigenartige wie interessante und — einseitige Auffassung des Problems der Ödembildung, indem er mit seinen Versuchen und Ausführungen an die sehr fruchtbaren Gedanken von F. Hofmeister über die Quellung der Colloide anknüpft.

Jede Zelle ist ein System quellbarer Colloide und in ihrem Quellungszustande außerordentlich von der sie umgebenden Lösung abhängig. Jede Säure (anorganische wie organische) vermehren außerordentlich die Wasseraufnahmefähigkeit, den Quellungsdruck. Dagegen vermindern Salzlösungen die Fähigkeit, können sogar bei geeigneter Konzentration den Colloiden Wasser entziehen. Da nun jede — auch geringe — Herabsetzung der Sauerstoffzufuhr zur lebenden Zelle deren Säuregehalt vermehrt, so wird somit auch die Ansaugung von Quellungswasser aus der Umgegend erhöht werden müssen, womit die Vorbedingungen zur Entstehung eines lokalen oder allgemeinen Ödems gegeben sind. So viele Noxen also eine Verminderung der Sauerstoffversorgung von Körperzellen herbeiführen können, ebenso viele Ursachen für Ödembildung gibt es. Der Kapillarwand, als ebenfalls colloidaler quellbaren Membran, kommt somit eine mehr passive Rolle zu, da sie den von den Geweben ausgehenden Kräften zu folgen hat. Fischer spricht sich nicht sehr eingehend über die Funktion der Gefäßwand aus, doch haben wir mit diesem Forscher anzunehmen, daß sinkender Quellungszustand die Permeabilität der Gefäßwand erhöhen, gesteigerter dagegen den Flüssigkeitsaustausch erschweren würde. Da nun aber Ödeme sich experimentell erzeugen lassen (cf. die Darstellung von Magnus Levy in Berl. klin. Wochenschrift 1911) dadurch daß man Neutralsalz verfüttert, wodurch zunächst nach Fischer die Kapillarendothelien an Quellungswasser verlieren, durchlässiger werden würden, so wären hier die Kapillarwandzellen das Primäre und die Gewebszellen erst das Sekundäre in der Pathogenese des Ödems. Man sieht, daß die Auffassung Fischers wenigstens anfechtbar ist.

Meine eigenen Versuche sind Beiträge, die Permeabilität der Gefäßwand im Tierexperiment zu beeinflussen. Derartige Versuche, allerdings meist nur die Geschwindigkeit, mit der verschieden konzentrierten Salzlösungen die Blutbahn verlassen, betreffend, sind in verschiedene Anordnungen wiederholt unternommen. Es seien nur Hamburgers (l. c. Bd. II) Versuche hier erwähnt. Ich selbst habe in früheren Beobachtungen gesehen, daß die Resorption aus den Ge-

weben in das Blut hinein (nach subkutanen Injektionen) durch Theophyllin beeinflußt wird. (Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin zu München 1906). Jetzt ordnete ich meine Versuche (ebenfalls wieder an *Kaninchen*) so an, daß ich den Übertritt von Salzlösungen aus dem Blute in die Gewebe, also den entgegengesetzten Verlauf, untersuchte, indem ich die Blutbeschaffenheit vor und nach der intravenösen Injektion (hypertonischer) Salzlösungen untersuchte und aus verschiedener Geschwindigkeit des Ausgleiches in der Blutzusammensetzung je nach der Injektion auf verschiedene Permeabilität der Kapillarwand schloß. Eine primäre Änderung in den Geweben war durch diese Versuchanordnung bei der Kürze der Verweildauer der Lösungen im Organismus auszuschließen, so daß eben von einer primären Wirkung auf die Gefäßwandzellen gesprochen werden kann. Als eine der wichtigsten Forderungen erschien es mir, die *Nieren* von diesem Ausgleiche *auszuschalten*, da die spezialisierte Funktion dieses Organs eben gerade jener Ausgleich ist, den wir für die Gefäße des Körpers im allgemeinen ausschließen müssen. Vielfach ist von den Untersuchern die Ausschaltung der Nieren *unterlassen*, wodurch nach meiner Meinung es *unmöglich* wird, die *Permeabilität der Kapillarwand im allgemeinen* zu studieren. Ferner durfte das Gefäßsystem nicht mit großen Flüssigkeitsmengen überschwemmt werden, um keine abnormen Bedingungen für die Mechanik des Kreislaufes und damit der Kapillaren zu schaffen. Ich wählte daher kleine Mengen hochkonzentrierter Lösungen, die mit den nötigen Vorsichtsmaßregeln langsam einliefen (10 ccm pro kg Tier, 1 ccm pro kg in 1 bis 3 Min.). Hierdurch wurde die Gesamtblutmenge nur um wenige ccm vermehrt, während die Salzkonzentration nach der (annähernd richtigen) Berechnung auf das etwa zweieinhalbfache stieg.

Zur Injektion kam 10 proz. Kochsalzlösung oder eine Mischung, die 10 Proz. NaCl mit 4,4 Proz. Na_2SO_4 (10 Proz. No_2SO_4 + 10aq) enthielt. Es wurde zuerst untersucht, welchen Einfluß diese Lösungen auf normale Kaninchen (nach Nierenabbindung) haben quoad Blut-Trockensubstanz, -Asche und -Kochsalzgehalt. Mit diesen Befunden wurde der Einfluß verglichen, den eine gleichzeitig in der Salzlösung enthaltene Teophyllinmenge hat, ferner das Verhalten des unter Uran- bzw. Arsenwirkung stehenden Gefäßsystems nach den gleichen Injektionen und der gleichen Zeitdauer.

Die Injektionen nach vorheriger erster Blutprobenentnahme aus der Carotis und (stets extraperitonealer, in kürzester Zeit zu bewerkstelligender) Nierenabbindung wurden stets ohne Zeichen von Unruhe vertragen. Dagegen reagierten die mit Uran vorbehandelten Tiere

sehr leicht, so daß es großer Sorgfalt und Gleichmäßigkeit bei der Injektion bedurfte, um heftige Reizerscheinungen, vor allem auch das ziemlich oft beobachtete Lungenödem zu vermeiden.

In einem der Fälle floß so massenhaft die ganz leicht rosa gefärbte Flüssigkeit aus der Trachea des (daran verendenden) Tieres, daß mit Leichtigkeit ca. 10 g, die 0,81 Proz. NaCl enthielten, aufgefangen werden konnten.

Übrigens starb in einem Falle ohne vorherige Uranbehandlung ein Tier, dem in 10 proz. NaCl die exzessive Menge von 0,39 g Theophyll. natr. acet. infundiert wurde, nach vorausgehenden klonischen Krämpfen ebenfalls unter den Zeichen eines äußerst profusen Lungenödems.

Über die Methodik noch einige Worte:

Das Blut wurde aus der Carotis in tarierten, ca. 5 cm weiten Wägegläschen ohne Hals aufgefangen, sofort luftdicht verschlossen, gewogen, nach dem Trocknen auf dem Wasserbade im Trockenschranke bei 105 ^{0} (in ca. 24 Std.) zur Konstanz getrocknet. Bei der hohen Hygroskopizität erreichte ich auch bei vieltägigem Verweilen bei 99 bis 100 ^{0} niemals exakte Konstanz. Eine vollständige Verjagung des Wassers auf dem Wasserbade allein mit folgendem Stehen über Schwefelsäure in vacuo ist sicher unmöglich. Bekanntlich ist die Vakuumtrocknung keine gründlichere, nur eine raschere als im gewöhnlichen Schwefelsäureexsiccator.

Durch mein Vorgehen erhielt ich die Bluttrockensubstanz als eine kaum halbmillimeter dicke äußerst spröde Membran, die vorteilhaft vor dem Veraschen fein pulverisiert, gewogen, von neuem getrocknet und dann in einer möglichst großeu halbkugelförmigen Platinschale (die mindestens 30 g wog) unter Vermeidung des Glühens (über einem Mikrobrenner in 12 bis 15 Std.) verkohlt wurde. Die Kohle mit heißem Wasser von löslichen Salzen freigewaschen, wird mit dem Filter verbrannt und geglüht, der eingedampfte Extrakt in die Schale zurückgegeben, getrocknet gewogen. In dieser Feinasche wird nach Volhard (Oxydation der Cyanate nach Neumann) das Cl bestimmt.

Statt meine sämtlichen Versuchsprotokolle hier in extenso wiederzugeben, begnüge ich mich mit der Schilderung eines Versuches, der die relativ komplizierteste Anordnung enthält.

Kaninchen, weibl. 3360 g, starkes Tier. Subkutan 0,035 Uraylazetat. Nach 48 Std. enthält der reichliche stark alkalische Blasenharn viel Eiweiß mit 10 Proz. Zucker.

Injektionsversuch: Nach der ersten Blutentnahme aus der Carotis (17,367 g) Abbindung beider Nieren, darauf Injektion in die Jugularis von 30 ccm Salzlösung (enthaltend 9,44 Proz. NaCl, 4,4 Proz. No_2SO_4 und 0,2 g Theocin natr. acetic.) blutwarm innerhalb 10 Minuten. Dabei wird das Tier sehr unruhig, stark beschleunigte Respiration und actio cordis. Vier Minuten nach beendeter Injektion zweite Blutentnahme aus der anderen

Carotis (20,382 g) und Entblutung bei der noch 110 ccm Blut aus der Carotis erhalten werden [1]. Kein Hydrothorax, kein Ascites.
Blut I TrS = 15,719 Proz., Asche = 0,987 Proz., NaCl = 0,432 Proz.
Blut II TrS = 12,804 Proz., Asche = 1,212 Proz., NaCl = 0,611 Proz.
Also ist im Blute II die Trockensubstanz vermindert um 2,92 Proz., vermehrt ist die Asche um 0,225 Proz., NaCl um 0,179 Proz.

Da in meinen Versuchen nur der Vergleich der von der Injektion erhaltenen Blutprobe I mit der nach der Injektion gewonnenen Blutprobe II interessiert, so habe ich im folgenden auch nur die Differenzen der Blutprobe II und Blutprobe I angegeben, sodaß in dem eben dargestellten Versuche 10 der Effekt der Injektion sich ausdrückt: Trockensubstanz — 2,92 Proz. (also Verminderung durch die Injektion), Asche + 0,225 Proz. (also Vermehrung) NaCl + 0,179 Proz. (also Vermehrung) in der zweiten maßgebenden Blutprobe.

Die sehr zahlreichen Blutuntersuchungen an normalen Kaninchen, zu denen mich diese Versuchsreihen zwangen, bestätigen durchaus die früheren Angaben, daß es einen brauchbaren Durchschnittswert für die mich hier interessierenden Größen nicht gibt.

A. Intravenöse Injektionen am normalen Tiere nach Ausschaltung der Nieren.

10 ccm 9.74 proz. NaCllösung pro kg Tier werden nach der ersten Blutentnahme und Abbindung beider Nieren in die Jugularis infundiert. 11 Minuten nach beendeter Injektion II. Blutentnahme und dann Entblutung.

Tabelle I.

Bezeichnung	TrS % im Blute	Asche % im Blute	Asche % in d. TrS	NaCl % im Blute	NaCl % i. d. Asche	NaCl % in d. TrS	Bemerkungen
e	18,02	1,008	5,593	0,342	33,19	1,86	Blutprobe I
	16,20	1,073	6,622	0,455	42,42	2,81	„ II
	— 1,82	+ 0,065	+ 1,029	+ 0,113	+ 9,23	+ 0,95	Probe II—I
f	15,54	0,991	6,378	0,406	40,95	2,61	Blut I
	14,87	1,054	7,092	0,456	43,27	3,07	„ II
	— 0,67	+ 0,063	+ 0,714	+ 0,050	+ 2,32	+ 0,46	Probe II—I

10 ccm einer Salzlösung (9,44 Proz. NaCl, 4,4 Proz. Na_2SO_4) pro kg Tier wie oben injiziert, die II. Blutprobe 4 bzw. 5 Minuten nach beendeter Injektion entnommen.

1) Die Entblutung aus der Carotis wurde stets vorgenommen, um einen ungefähren Anhalt für die Blutmenge und die Herzkraft des Versuchtieres zu gewinnen. Wurden weniger als 50 ccm Blut nach der II. Blutprobe so gemessen wurde der Versuch verworfen.

Tabelle II.

Bezeichnung	TrS % im Blute	Asche % im Blute	Asche % i. d. TrS	NaCl % im Blute	NaCl % i. d. Asche	NaCl % i. d. TrS	Bemerkungen
i	— 2,65	+ 0,178	+ 2,45	+ 0,183	+ 9,26	+ 1,81	Differenzen der zweiten Blutprobe gegen d. erste
o	— 5,34	+ 0,376	+ 6,89	+ 0,315	+ 11,73	+ 4,36	

Ein Vergleich dieser Tabellen lehrt, daß wie zu erwarten, bei stärkerer Konzentration der Lösung und kürzerer Verweildauer im Organismus die Rückkehr zur früheren Blutzusammensetzung weniger weitgehend ist. Wir finden stärkere Verwässerung des Blutes und einen höheren Salzgehalt im Blute der Tiere von Tab. II.

Welche Veränderungen waren in diesen Versuchen zu erwarten, wenn die Gefäße impermeabel wären, also eine einfache Mischung des Blutes mit der Injektionsflüssigkeit stattgefunden hätte? Das läßt sich schwer berechnen, weil man nicht weiß, wie groß die Gesamtblutmenge der Kaninchen ist, weder im allgemeinen Durchschnitt noch im jeweils zur Untersuchung stehenden Spezialfalle. Auch die neuen einschlägigen Arbeiten über Gesamtblutmenge von Tieren scheinen mir nicht genügend gesicherte Daten zu geben. (In dem 4 bändigen Nagelschen Handbuch der Physiologie habe ich keine Notiz über die Blutmenge der Tiere finden können!)

Berechne ich die Werte für die Trockensubstanz, Asche und Kochsalz, und deren Veränderungen durch die Injektionen unter der Annahme, daß ich 6 Proz. bzw. 8 Proz. des Körpergewichtes als Gesamtblutmenge normalitar setze, so ergibt sich z. B. für das zweite Versuchskaninchen (o) der Tabelle II folgende Tabelle III.

Tabelle III.

TrS %	Asche % im Blute	Asche % in d. TrS	NaCl % im Blute	NaCl % i. d. Asche	NaCl % in d. TrS	
— 5,34	+ 0,38	+ 6,89	+ 0,32	+ 11.73	+ 4,35	Gefundene Blutveränderung Kaninchen o. Blut II—Blut I
— 0,21	+ 1,51	+ 9,73	+ 1,05	+ 17,30	+ 6,80	Berechnete Blutveränderung durch d. Injektion, wenn Blut gleich 8% des Körpergewichts
— 0,31	+ 1,97	+ 12,91	+ 1,38	+ 11,98	+ 7,58	Berechnet do. wenn Blut gleich 6% des Körpergewichts

Noch größere Schwankungen der Blutmenge als zwischen 6 und 8 Proz. kann man mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit beim Kaninchen ausschließen. (Kaninchen o der Tab. III würde bei einer Blutmenge von 8 Proz. des Gewichts (2650 g) schon 50 ccm Blut mehr haben, als wenn man die Blutmenge zu 6 Proz. berechnet). Unsere Berechnung zeigt demnach für alle beide Fälle, daß erhebliche Wassermengen in das Blut aufgenommen sind.

Die Berechnung der Veränderungen des Aschen- und Kochsalzgehaltes in Gramm kann nur von der Trockensubstanz ausgehen und zeigt unter der Voraussetzung daß die nicht mineralischen Blutbestandteile (Hämoglobin, Eiweiß usw.) die Blutbahn nicht verlassen, daß das Kochsalz und Natriumsulfat in gleichem Mischungsverhältnisse wie die Injektion geschah, in die Gewebe übertreten. Von den injizierten 2,5 g NaCl + 1,2 g Na_2SO_4 haben 1,3 g NaCl und 0,5 g Na_2SO_4 nach 4 Minuten bereits die Blutbahn verlassen, (wenn die Blutmenge 6 Proz. des Körpergewichtes ausmacht).

B. Injektionen von Salzlösungen mit Theophyllin am normalen Tier (Nierenausschaltung).

Die Versuche sind genaue Parallelversuche zu denen der Reihe A.

Tabelle IV.

Bezeichnung	TrS % im Blute	Asche % im Blute	Asche % in d. TrS	NaCl % im Blute	NaCl % i. d. Asche	NaCl % in d. TrS	
25	— 0,29	+ 0,102	+ 0,817	+ 0,085	+ 4,18	+ 0,63	10 % NaCl + 0,2 Theocin
d	— 0,68	+ 0,110	+ 0,930	+ 0,166	+ 11,68	+ 1,14	desgl.
p	— 4,28	+ 0,389	+ 5,941	+ 0,279	+ 7,56	+ 3,64	NaCl. Na_2SO_4 Lösung mit Theocin
r	— 2,51	+ 0,280	+ 2,628	+ 0,155	+ 2,37	+ 1,37	

Zu diesen 4 Versuchen ist zunächst zu bemerken, daß wir besonders markante Unterschiede in den Theocinversuchen im Vergleich zu den Parallelversuchen nicht konsatieren. Im ganzen, wenn man von den individuellen, nicht geringen Schwankungen absieht zeigt sich doch, daß unter dem Einfluß des Theophyllin die Permeabilität der Gefäßwand insofern geändert ist, als eine Beschleunigung im Ausgleich des Wassergehaltes des Blutes statthat, während die Salzverteilung merkwürdigerweise in der Weise sich vollzieht, daß unter dem vereinten Einflusse des Na_2SO_4 und Purinkörpers die Ausscheidung

des Kochsalzes aus dem Blute merklich rascher vonstatten geht. (Dabei ist wie bemerkt die Verweildauer der konzentrierten Lösung im Blute bei den Versuchen mit der Salzmischung eine geringere.)

Die Purinkörper erhöhen demnach die Permeabilität der Gefäßwand und zwar anscheinend in einem den Gesetzen vom osmotischen Ausgleiche entgegengesetztem Sinne. Man wird sich diese Wirkung so vorstellen können, daß die Purinkörper die anfängliche starke Hydrämie verhindern, um sogleich mit der Herausbeförderung der „unphysiologischen" Salzmoleküle zn beginnen. Derjenige, der im Sinne der Osmose erst eine gewaltige Hydrämie, dann erst die Salzabwanderung und den Flüssigkeitsausgleich (denn die Nieren sind ausgeschaltet) annimmt, würde dem Theocin in unsern Versuchen eine noch ungleich eklatantere, eine unwahrscheinlich große Wirkung zusprechen, da letztere in 4 Minuten schon fast vollendet sein müßte.

Eine gewisse Beachtung verdient der Vergleich zwischen den Zahlen für den Aschengehalt der TrS mit dem Kochsalzgehalt der Trockensubstanz. Da eine reine Salzlösung infundiert war, ist zu erwarten, daß die genannten Werte sich gleichsinnig verhalten. Bemerkenswert ist, daß bei der Injektion der Salze NaCl + Na_2SO_4, von denen 2/3 auf NaCl, 1/3 auf Na_2SO_4 entfallen, der Vergleich des Aschen- und NaClzuwachses in der Trockensubstanz in der Tat annähernd diesem Verhältnis entspricht, daß also Na_2SO_4 und NaCl trotz ihrer physiologischen Verschiedenheit ziemlich gleichzeitig das Gefäßsystem verlassen.

C. Arsenik und intravenöse Salzinjektionen.

Es wurde versucht, die bekannte permeabilitätserhöhende Wirkung des Arsenik im akuten Versuche zu studieren, indem eine akute Wirkung, etwa wie bei den bekannten Diureseversuchen von Spiro die Nierenfunktion beeinflußt wird, obgleich Magnus gerade für die Gefäßwände eine akute Arsenwirkung nicht gesehen hat. Allerdings sind seine Eingießungen (wie Cohnheim und Lichtheim) recht gewaltsamer Natur.

Die Arsenlösung (0,03 g As_2O_3) wurde mit einigen ccm der Salzlösung[1]) vermischt, infundiert und unmittelbar darauf die reine Lösung der Salze. Bei geringer Vorsicht kann bei der Arseninjektion oder unmittelbar danach der Tod eintreten; bei geeignetem Vorgehen wird die Injektion ohne äußerlich merkliche Reaktion vertragen. Collabierende Tiere sind eo ipso für unsere Versuche nicht zu brauchen.

1) Die Salzlösung war dieselbe NaCl Na_2SO_4-mischung, die zu den andern Versuchen diente.

Tabelle V.

	TrS % im Blute	Asche % im Blute	Asche % in d. TrS	NaCl % im Blute	NaCl % i. d. Asche	NaCl % in d. TrS
k	— 2,31	+ 0,324	+ 3,577	+ 0,219	+ 5,94	+ 2,13
m	— 2,21	+ 0,201	+ 2,343	+ 0,159	+ 6,09	+ 1,54
n	— 3,26	+ 0,206	+ 2,779	+ 0,183	+ 6,56	+ 1,71
Durchschnittswerte aus den 3 Arsenversuchen	— 2,59	+ 0,24	+ 2,90	+ 0,19	+ 6,20	+ 1,79
Durchschnittswerte aus den Parallelversuchen ohne As	— 3,99	+ 0,28	+ 4,67	+ 0,25	+ 10,50	+ 3,09

In der Tabelle ist ein Durchschnittswert der unter der Arseneinwirkung vor sich gegangenen Blutveränderung gegeben und zum Vergleich die Durchschnittszahlen der ohne Arsenik injizierten Tiere gegeben. Es ergibt sich mit aller Deutlichkeit, daß die Auswanderung der injizierten Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem durch das Arsenik beschleunigt ist und zwar haben wieder die Salze besonders rasch die Blutbahn verlassen. Das „wasseranziehende Vermögen“ der Salze spielt demnach in diesen Versuchen mit Arsen eine viel geringere Rolle als sonst. Wäre aber einfach die Permeabilität der Gefäßwand in beiden Richtungen erhöht, so müßte gerade die Wasseranziehung besonders zur Geltung gelangen und die „Hydrämie“, wenn die Herzkraft durch das As_2O_3 und der Blutdruck sinken (es wurden 0,03 g As_2O_3 injiziert!) länger bestehen bleiben.

D. Versuche bei Uranvergiftung.

Meine exper. Uranvergiftungen sind soweit sie hier verwertet sind, sämtlich relativ leichte Vergiftungen, da die Veränderungen in den extremen Fällen, womöglich kurz ante exitum, mich weniger interessierten. Ich gab eine oder auch zwei subkutane Injektionen (0,02—0,03 Uranylacetat pro dosi) und machte die Versuche nach 24 bzw. 48 Std. wenn der Urin die Zeichen der kräftigen Uranwirkung (reichlich Eiweiß und ca. 1 Proz. Zucker im eiweißfreien Harn) aufwies. Es fiel mir dabei stets die besonders starke kohlensauer alkalische Reaktion des Harns auf, mit deren genauerer Beobachtung bei der Uranvergiftung ich zurzeit beschäftigt bin.

Daß die Uranwirkung vorhanden war, das zeigte mir besonders die schon oben erwähnte Empfindlichkeit der Kaninchen gegen die Injektionen. Manches Tier ging mir infolge nicht ausreichender Sorgfalt bei den Injektionen verloren. Von intravenösen Uraninjektionen, die hier und da in der Literatur erwähnt sind, mußte ich Abstand nehmen, weil ich mich von der bekannten Eigenschaft der Uranverbindungen schon in geringsten Konzentrationen das Eiweiß auszufällen in tödlich verlaufenen Versuchen (momentane Blutgerinnung) überzeugte.

Die Injektionen der Salzlösungen ohne, bzw. mit Theocinzusatz geschahen natürlich genau entsprechend wie in allen übrigen Versuchen, um Vergleiche anstellen zu können.

Die folgende Tabelle VI gibt sämtliche (verwertbaren) Versuche in den Differenzwerten des Blutes nach der Injektion der Salzlösung (Blut II — Blut I).

Tabelle VI.

No.	TrS % im Blute	Asche % im Blute	Asche % in d. TrS.	NaCl % im Blute	NaCl % i. d. Asche	NaCl % in d. TrS	Bemerkungen
g	— 0,96	+ 0,143	+ 1,106	+ 0,149	+ 7,43	+ 0,97	Kochsalzlösung 10 %, 10 ccm pro kg. Blut II 11 Min. nach beendeter Injektion bei Urannephritis.
h	— 2,48	+ 0,068	+ 1,282	+ 0,221	+ 17,31	+ 1,67	
21	— 2,21	+ 0,183	+ 2,104	+ 0,227	+ 13,42	+ 1,96	
t	— 2,90	+ 0,193	+ 2,483	+ 0,149	+ 5,76	+ 1,51	NaCl 10 % Na_2SO_4 4,4 % injiziert. Blut II 4 Min. nach der beendeten Injektion. Urannephritis.
u	— 3,52	+ 0,186	+ 2,738	+ 0,144	+ 5,16	+ 1,67	
v	— 1,64	+ 0,363	+ 2,969	+ 0,250	+ 6,29	+ 1,91	
22	— 3,90	+ 0,073	+ 2,145	+ 0,241	+ 18,18	+ 2,34	Kochsalzlösung mit Theocin bei Urannephritis. Blut II nach 11 Minuten
a	— 2,72	+ 0,109	+ 1,890	+ 0,110	+ 6,80	+ 1,26	
b	— 1,95	+ 0,397	+ 4,411	+ 0,195	+ 1,53	+ 2,10	
w	— 2,92	+ 0,225	+ 3,188	+ 0,179	+ 6,61	+ 2,02	NaCl 10 % Na_2SO_4 4,4 % mit Theocin bei Urannephritis Blut II 4 Min. nach d. Injektion
x	— 6,48	+ 0,359	+ 6,249	+ 0,295	+ 9,19	+ 4,07	

Was zunächst das Blut der mit Uran vergifteten Kaninchen vor der Injektion irgendeiner Lösung betrifft, so fand ich in 16 (darunter auch schweren) Vergiftungen im Vergleich zu 18 normalen Blutproben keine Unterschiede, die über das Maß der gewöhnlichen Schwankungen gleichsinnig hinausgingen. Von Hydrämie, Hyperchlorämie oder dem Gegenteil fand ich nichts.

Die Reaktion der Urantiere gegen die verschiedenen Injektionsflüssigkeiten zu beurteilen scheint mir besonders deswegen erschwert, weil die Wirkung des Urans ebenso wie die der Injektion eine individuell recht verschiedene sein muß. Das zeigt ja nicht nur das verschieden heftige Auftreten von Nephritis, sondern vor allem auch das Verhalten

der Tiere bei den Injektionen. Unvergiftete Kaninchen zeigen sich der Injektion hochkonzentrierter Lösungen gegenüber (wenn sie sachgemäß geschieht) ganz indifferent. Die Urantiere dagegen sterben sogar zuweilen, (wie schon bemerkt oft unter Lungenödem), fast immer aber werden sie bei der Injektion „unruhig".

Nach meinen Befunden kann ich eine deutliche Veränderung der Permeabilität der Gefäßwand bei Urannephritis nicht feststellen, wobei ich nochmals betone, daß meine Versuchsanordnung die extremen Fälle ausschließt, wenngleich auch meine Kaninchen oft Höhlenhydrops bereits zeigten.

Nimmt man das Mittel aus den mitgeteilten Versuchen (ein Verfahren, das allerdings seine Bedenken hat) so sieht man, daß in den Normalversuchen mit Kochsalzinjektion das Theocin den Kochsalzgehalt der Asche wesentlich stärker verändert als in den Versuchen am Urantiere. Umgekehrt sieht man, wenn die zweite Blutprobe bald nach der Injektion der NaCl Na_2SO_4 mischung, (also der osmotisch stärker konzentrierten Lösung) entnommen wurde, daß durch Theocin im „Normalversuche" der Kochsalzgehalt der Asche erheblich weniger vermehrt war als im Uranversuche. Das würde heißen: Beim Urantiere verläßt das Kochsalz die Blutbahn langsamer, wenn Natriumsulfat und Theocin zusammenwirken, als wenn nur das Theocin einwirkt. Die Veränderungen des Trockensubstanzgehaltes lassen diese Veränderungen erst erkennen, wenn man den NaCl-gehalt auf die Gesamtasche bezieht.

Wenn ich die vom Durchschnitte der Analysen abweichendsten zwei Untersuchungen heraussuche, so finde ich sie in Tabelle IV Kaninchen p und Tabelle VI Kaninchen X. Die Zahlen dieser Tiere ähneln einander sehr stark. Es sind beides Tiere, die die starke Salzlösung mit Theocin erhalten haben, aber Kaninchen p war gesund, dagegen hatte Kaninchen X seit 3 Tagen eine recht erhebliche Urannephritis. In beiden Fällen ist der Ausgleich der osmotischen Differenzen (trotz Theocin) langsamer als in den Parallelversuchen, was ja in der starken Blutverdünnung zum Ausdruck kommt (Blutprobe II enthält 4.28 bzw. 6.48 Proz. weniger Trockensubstanz als Blut I).

Die Theophyllinwirkung auf die Gefäßwand des urannephritischen Tieres ist weniger stark als die beim normalen Tier.

XXIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Über den Angriffsort der peripheren Guanidinwirkung.

Zugleich eine Erwiderung.

Von

Hermann Fühner.

In einer i. J. 1907 veröffentlichten am Frosche ausgeführten Untersuchung suchte ich[1]) auf verschiedenem Wege nachzuweisen, daß die peripher erregende Wirkung des Guanidins ihren Angriffsort am motorischen Nervenende hat, wie dies, ohne genügende Beweise, schon früher von andern Autoren angenommen worden war.

Die Frage nach dem Angriffsort dieser Guanidinwirkung gewann dadurch erhöhtes Interesse, daß ich zeigen konnte, wie die anfänglich erregende Wirkung des Guanidins in eine curarinartig lähmende übergeht. Obige Feststellung lieferte somit zugleich einen Beitrag für die Frage nach dem umstrittenen Angriffsorte der peripheren Wirkung des Curarins bzw. der Substanzen mit Curarinwirkung, denn es ist durchaus wahrscheinlich, daß der Angriffsort für die peripher lähmende Wirkung des Guanidins, — welche ganz allmählich aus der peripher erregenden Wirkung sich entwickelt, bei Verminderung der Giftkonzentration aber wieder in dieselbe zurück geht, — mit demjenigen der erregenden Wirkung identisch ist.

Daß die erregende Wirkung des Guanidins auf den Froschmuskel ihren Angriffsort am motorischen Nervenende und nicht in der Muskelsubstanz selbst hat, ließ sich dadurch mit Sicherheit nachweisen, daß dieselbe 1. nach Nervendegeneration nicht mehr auftritt, daß sie 2. durch den Anelektrotonus unterdrückt wird und daß sie 3. am nervenfreien Sartoriusende nicht hervorgerufen werden kann.

1) H. Fühner. Curarestudien. I. Die periphere Wirkung des Guanidins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58. S. 1 (1907).

Meine Resultate und ihre experimentellen Grundlagen sind in einer Arbeit von M. Camis[1]), die auf Veranlassung von J. N. Langley im physiologischen Institut zu Cambridge unternommen wurde, angegriffen worden. Hieraus erwuchs mir die Aufgabe, meine früheren Versuche zu wiederholen, um dadurch womöglich die Ursache der verschiedenen Resultate von Camis und mir aufzuklären.

Meine Erwiderung erfolgt erst jetzt, da ich neue Versuche sowohl an Winter- wie an Sommerfröschen anstellen wollte und meine Versuchsreihen z. T. auf einen Zeitraum von über 6 Monaten ausgedehnt wurden.

Von den drei früher von mir angewandten Methoden zum Nachweis eines nervösen Angriffsortes der Guanidinwirkung ergibt sicherlich diejenige der Nervendegeneration die einwandfreisten Resultate. Sie allein ist von Camis nachgeprüft und darum von mir in meinen neuen Versuchen auch ausschließlich angewandt worden.

Bei seinen Versuchen gelangte Camis zu dem mir unverständlichen Resultate, daß nach völliger Degeneration des durchschnittenen Ischiadicus die von diesem innervierten Beinmuskeln in gleicher Weise („no difference is noticeable between the two limbs" p. 87) auf Guanidinapplikation reagieren, wie die Muskeln des normalen Beines. Diese Angabe widerspricht so vollständig allen meinen früheren und neuen Beobachtungen, daß ich sie nur etwa durch Verwendung eines verunreinigten Guanidinpräparates durch Camis erklären könnte. Das von mir gebrauchte, von der Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin, bezogene Guanidinsalz (salzsaures Guanidin) wirkt jedenfalls verschieden an Muskeln des normalen und entnervten Froschbeines, wie meine neuen Versuche, konform den früheren, und erweitert durch eine von Camis bevorzugte Versuchsanordnung, dartun werden.

Ich habe die Mehrzahl meiner früheren, und wie vorweggenommen sei, auch meiner neuen Versuche, in der Weise angestellt, daß ich die ausgeschnittenen Muskeln in Lösungen von salzsaurem Guanidin in Ringerlösung einlegte. Nach den Untersuchungen von mir (S. 11, 12) und von Camis (S. 76) bestehen Unterschiede bei den verschiedenen Froschmuskeln in ihrer Reaktionsfähigkeit gegen-

---

1) M. Camis. Physiological and histological observations on muscles chiefly in relation to the action of guanidine. Journal of Physiology. Vol. 39. p. 73. (1909/10).

über Guanidinlösungen. Die charakteristische Guanidinwirkung läßt sich am besten an den Muskeln des Fußes zeigen, ebenso regelmäßig, wenn auch weniger sinnfällig, an Gastrocnemien, am wenigsten gut an Sartorien. Immerhin lassen sich auch an Sartorien von Grasfröschen selbst von Tieren, welche bis zu sechs Monaten im Laboratorium ohne Nahrungsaufnahme gehalten wurden, regelmäßig Guanidinzuckungen auslösen, d. h. unter den von mir angegebenen Bedingungen. Ich habe zu meinen Versuchen zur Herstellung der Guanidinlösungen eine Ringerlösung folgender Zusammensetzung verwandt: NaCl 6,0, $CaCl_2$ 0,1, KCl 0,075, $NaHCO_3$ 0,1 g in einem Liter dest. Wasser gelöst. Camis verwendet eine Ringerlösung mit viel größerem Kalk- und Kaligehalt, der Zusammensetzung NaCl 6,3, $CaCl_2$ 0,25, KCl 0,25, $NaHCO_3$ 0,15 g pro Liter Wasser. Daß man Ringerlösung mit größerem Kalkgehalt herstellen kann, als ich ihn für meine Zwecke für angebracht hielt, war mir bekannt, bevor mich Camis auf diese Möglichkeit hingewiesen hat. Z. B. verwandte Prof. Overton[1]), welcher zur Zeit meiner Untersuchung im pharmakologischen Institute zu Würzburg im dortigen physiologischen Institute arbeitete, bei seinen Froschmuskelversuchen eine Lösung der Zusammensetzung NaCl 6,5, $CaCl_2$ 0,3, KCl 0,2 g. Da ich aber beobachtet hatte (S. 15), daß Calciumchlorid imstande ist, die Guanidinzuckungen zu unterdrücken, so hatte ich ein Interesse daran, nur die minimal nötige Kalkmenge zur Herstellung meiner Ringerlösung zu verwenden, um optimale Guanidinzuckungen zu bekommen. Die Brauchbarkeit meiner Ringerlösung für Froschmuskelversuche war natürlich vor ihrer Verwendung genügend festgestellt worden. Aus einer größeren Anzahl von Versuchen, von welchen einige weiter unten wiedergegeben sind, geht dies von neuem hervor.

Daß Camis, im Gegensatz zu mir, und auch im Gegensatz zu seinen eigenen Versuchen am ganzen Tiere (S. 78), bei seinen Versuchen an isolierten Froschmuskeln z. T. keine Zuckungen durch die Guanidinlösungen erhielt, beweist nur die Unzulänglichkeit seiner Lösungen und dürfte wohl in der Hauptsache auf den hohen Kalk- vielleicht auch den hohen Kaligehalt seiner Ringerlösung zurückzuführen sein. Wenn Camis sich (S. 77) bei Verwendung dieser größeren Kalkmengen auf meine Angabe beruft, daß ich erst durch noch höhere Dosen von Calciumchlorid die Guanidin-

1) E. Overton. Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. III. Mitteilung. Pflügers Arch. Bd. 105. S. 186 (1904).

zuckungen unterdrücken konnte, so galt diese Angabe, wie aus S. 18 meiner Abhandlung zu ersehen ist, nur für Gastrocnemien, nicht für die, wie oben erwähnt, der Guanidinreizung gegenüber viel unempfindlicheren Sartorien, an welchen Camis seine negativen Erfolge zu verzeichnen hat. Bei letzteren genügen sicherlich viel geringere Kalkmengen, als die von mir an Gastrocnemien bestimmten, um die Zuckungen zu unterdrücken.

Noch auf eine Bemerkung von Camis muß ich hier eingehen, bevor ich zur Wiedergabe meiner neuen Versuche gelange. An isolierten Muskeln (Gastrocnemien) hatte ich gefunden, daß dieselben in starker, etwa 1 prozentiger Guanidinlösung, in welche sie eingelegt wurden, nur schwache, bald vorübergehende Zuckungen zeigen, damit zusammenhängend, daß die lähmende Wirkung des Guanidins bei dieser starken Konzentration der Lösung sich rasch geltend macht, daß man hingegen in Lösungen der Konzentration 1 : 1000 — 1 : 2000 optimale, lange andauernde Guanidinzuckungen erhalten kann, die erst spät der Lähmung Platz machen. Die isolierten Gastrocnemien wurden bei diesen Versuchen in Glasschalen mit 50 ccm Guanidinlösung eingelegt. (S. 12) Camis injiziert nun Fröschen unbekannten Gewichtes 2,5 — 5 ccm verschieden starker Guanidinlösungen in den Rückenlymphsack oder die Aorta, findet hierbei die stärkste erregende Wirkung bei der etwa 1 prozentigen, schwächere bei der 1 pro milligen Lösung und kommt auf Grund dieser Versuche zu dem Schlusse (S. 78): „I cannot agree therefore on this point with Fühners opinion that the most suitable concentrations are those at 1 : 1000 — 1 : 2000, above and below which the activity is progressively decreasing". Wie Camis glauben kann durch seine Versuche meine Angaben diskreditieren zu können ist mir unklar. Es ist selbstverständlich, daß beide Versuchsresultate nicht miteinander vergleichbar sind.

Von meinen Versuchen seien zuerst diejenigen besprochen, welche ich zur Prüfung der Indifferenz meiner Ringerlösung unternahm.

Die Ringerlösung wurde in folgender Weise hergestellt. In eine 10 Literflasche wurden 10 Liter im Laboratoriumsapparat destilliertes Wasser [1]) gefüllt. In dieses wurde 1 g Natriumbicarbonat gegeben und nach dessen völliger Lösung 1 g trockenes Calciumchlorid zugesetzt. Darauf wurde 0,75 g Kaliumchlorid und 60 g Natrium-

1) Vergleichende Versuche mit einer Ringerlösung, zu welcher ich destilliertes Wasser verwandte, das nochmals aus Jenaer Glasgefäßen destilliert wurde, ergaben für meine, nur einige Stunden in Anspruch nehmenden Guanidinversuche, keine anderen Resultate.

chlorid beigefügt. Die drei ersten Substanzen wurden auf einer kleinen Handwage, das Natriumchlorid auf einer Tarierwage abgewogen. Die Genauigkeit der Wägungen wurde durch Zeugen kontrolliert. Zur Verwendung gelangten Kaliumchlorid in reinster Qualität von C. A. F. Kahlbaum, Berlin, Natriumbicarbonat, Natriumchlorid und ein völlig trockenes Präparat von Calciumchlorid, alle drei der Qualität „pro analysi" von E. Merck, Darmstadt. Diese einmal angefertigte Menge Ringerlösung reichte für sämtliche sich über ein Jahr hinziehenden Versuche aus. Eine Abscheidung zeigte sich in dieser Lösung während der Zeit nicht. Nur ein Anflug einer Vegetation grüner Algen trat nach einigen Monaten am Boden der Flasche auf. Die Ringerlösung wurde Ende Oktober 1909 hergestellt.

Zu den Versuchen während des Winters 1909/1910 dienten Grasfrösche (Rana fusca [temporaria]), die Anfang Oktober aus Würzburg bezogen wurden; zu den Versuchen, welche im Sommer 1910 begonnen wurden, gleichfalls Grasfrösche, die Mitte April aus Würzburg in Freiburg eingetroffen waren, neben Kröten (Bufo vulgaris), welche in der Umgebung von Freiburg gefangen wurden.

Zur Prüfung der Ringerlösung an isolierten Froschmuskeln ist folgendes zu bemerken:

Verbringt man isolierte Gastrocnemien von Gras- oder Wasserfröschen in froschisotonische Kochsalzlösung (0,6 — 0,7 proz.), so kann es eine Stunde und darüber währen, bis in dieser kalkfreien Lösung schwache Zuckungen der Muskeln auftreten. Zur Prüfung von Guanidinlösungen an Froschgastrocnemien, an denen übrigens die Mehrzahl meiner früheren Versuche angestellt wurde, und die für meine Nervendegenerationsversuche neben Fußmuskeln ausschließlich in Betracht kommen, ist selbst Kochsalzlösung ohne Kalkzusatz ausreichend. Die Natriumchloridwirkung läßt sich von der Guanidinwirkung an Gastrocnemien jederzeit leicht unterscheiden durch die außerordentlich verschiedene Intensität der Zuckungen. Zuckungen von der Stärke, wie ich sie auf S. 8 meiner früheren Abhandlung an in Guanidinlösung eingehängten Gastrocnemien von Rana fusca graphisch registriert habe und welche in dieser Intensität schon einige Minuten nach dem Einbringen in die Guanidinlösung 1 : 1000 auftraten, lassen sich in physiologischer Kochsalzlösung niemals beobachten, geschweige denn in meiner Ringerlösung.

Anders verhalten sich Sartorien von Gras- und Wasserfröschen. Legt man solche, nach sorgfältiger Präparation (unverletzt) in physiologische Kochsalzlösung, so zeigen sie in dieser bald kräftige Zuckungen,

welche tagelang anhalten können. Durch Zusatz von Calciumchlorid werden dieselben unterdrückt. Da, wie erwähnt, Calciumchlorid aber auch die Guanidinzuckungen aufhebt, so mußte bei der Ringerlösung, die zur Herstellung meiner Guanidinlösungen diente, der Kalkgehalt an der niedersten gerade ausreichenden Grenze gehalten werden. Daß meine Ringerlösung mit den oben erwähnten geringen Kalkmengen auch für Sartorien unter den von mir angegebenen Bedingungen ausreicht, beweisen meine früheren wie die unten zum Teil wiedergegebenen neuen Versuche. Bei meinen früheren entscheidenden Sartoriusversuchen, hatte ich die zur Prüfung gelangenden Muskeln jeweilig erst längere Zeit in meine Ringerlösung eingelegt, bevor sie in die Guanidinlösung übertragen wurden. Wie aus meinen Angaben in den Versuchen auf S. 21 und 42 hervorgeht, betrug diese Zeit zwanzig Minuten, meist aber länger, und bis zu zwei Stunden. Ich hatte nämlich beobachtet, daß Sartorien im Anschluß an die Präparation beim Einlegen in meine Lösungen manchmal Zuckungen zeigten, die sich nach einiger Zeit aber verlieren. Nur ganz ausnahmsweise fand ich Muskeln, bei welchen dies selbst nach 1—2 Stunden nicht der Fall war. Solche wurden natürlich zu den Guanidinversuchen nicht verwandt. Die Erscheinung, daß in meiner Ringerlösung schon bald nach dem Einlegen von Sartorien an denselben leichte — mit Guanidinzuckungen übrigens nie zu verwechselnde — Zuckungen auftreten, habe ich namentlich bei etwas verletzten Muskeln gesehen, halte dieselbe darum, auch wenn die Zuckungen an unverletzten Sartorien auftreten, für bedingt durch die Schädigung des Muskels bei der Präparation. Die Tatsache, daß die Zuckungen nach einiger Zeit verschwinden, erscheint mir hierfür beweisend. Der genügende Kalkgehalt meiner Ringerlösung erhellt in den Versuchen am besten daraus, daß Sartorien, welche erst in 0,7 prozentiger Kochsalzlösung lebhafte Zuckungen zeigten, in der Ringerlösung rasch vollständig ruhig wurden, ein Versuch, den ich stets mit demselben Resultate wiederholte.

Nachstehend die Protokolle einiger Versuche an Sartorien von Winter- und Sommerfröschen.

Prüfung der Ringerlösung an Froschsartorien.

Versuch 1. 28. X. 09. Rana fusca. Weibl. 58 g. Zwei Sartorien präpariert mit Knochenansatz am Bein. Am Becken ohne Ansatz.

10 Uhr 13 Min. Sartorius I. in 30 ccm Ringerlösung. Temperatur der Lösung 17°.

10 Uhr 15 Min. Zuckt von Schnittstelle am Beckenende aus schwach.

10 Uhr 25 Min. Letzte Zuckung beobachtet. Von da ab durch eine Stunde hindurch keine Zuckungen mehr.
11 Uhr 22 Min. In 30 ccm NaCl 0,7 proz. übertragen.
11 Uhr 34 Min. Zuckungen des Muskels beginnen (nach 12 Minuten) und dauern ununterbrochen fort bis zur Herausnahme des Muskels aus der Lösung.
11 Uhr 44 Min. Muskel in frische Menge von 30 ccm Ringerlösung verbracht.
11 Uhr 45 Min. Muskel zuckt nicht mehr. Eine Viertelstunde in Ringerlösung beobachtet. Während dieser Zeit wurden keine Zuckungen gesehen.
12 Uhr Muskel in frische Menge von 30 ccm NaCl 0,7 proz. verbracht.
12 Uhr 06 Min. Erste Zuckungen an der Nerveneinmündungsstelle beobachtet. Dann Ruhe.
12 Uhr 08 Min. Serie von Zuckungen; dann wieder Ruhe.
12 Uhr 10 Min. Muskel zuckt fast ununterbrochen. Durch 10 Minuten beobachtet.
12 Uhr 20 Min. Muskel zurück in Ringerlösung. Zuckt noch in der ersten Minute, dann Ruhe.
3 Uhr 30 Min. Muskel bisher in Ringerlösung ruhig. Jetzt in frische Menge NaCl eingelegt.
3 Uhr 32 Min. Einige Zuckungen am Beckenende. Dann Ruhe.
3 Uhr 43 Min. Einige Zuckungen, dann wieder Pausen. Zuckungen, unterbrochen von Ruhepausen, dauern an bis zum Zurückbringen in Ringerlösung.
3 Uhr 55 Min. Muskel zurück in Ringerlösung. Hier bald Ruhe.
4 Uhr 27 Min. Der in Ringerlösung andauernd ruhig liegende Muskel wird in Lösung von Guanidiniumchlorid 1 : 2000 übertragen.
4 Uhr 29 Min. Zuckungen, starke wurmförmige Krümmungen, beginnen (nach 2 Minuten.)
5 Uhr 27 Min. Muskel in Guanidinlösung zuckt noch andauernd, aber schon schwächer als früher und mehr rhythmisch.
5 Uhr 37 Min. Muskel in Guanidinlösung zuckt selten.
5 Uhr 47 Min. Muskel in Guanidinlösung zuckt kaum mehr. Ist gelähmt. Nunmehr in Ringerlösung übertragen, zeigen sich bald wieder intensive Zuckungen, die allmählich an Intensität abnehmen.
Sartorius II verhält sich ähnlich dem ersten.

Versuch 2. 20. XII. 09. Rana fusca Weibl. 35 g. Seit mehreren Wochen in Zimmertemperatur gehalten. Zimmertemperatur 19°. Lösungen 18°.

3 Uhr 45 Min. Sartorius I. ohne Verletzung, ohne Knochenansätze präpariert, in Ringerlösung eingelegt.
3 Uhr 49 Min. Muskel zeigt 5—6 kleine Zuckungen am spitzen Ende. Dann Ruhe.
4 Uhr 08 Min. Sartorius II. präpariert und in Ringerlösung eingelegt. Zeigt keine Zuckungen.

4 Uhr 45 Min. Bisher an beiden Sartorien keine weiteren Zuckungen beobachtet. Jetzt Sartorius I in NaCl 0,7 proz. übertragen. Zeigt hierin nach 1 1/2 Minuten Tetanus, nach drei Minuten häufige kleine Zuckungen, die dann in mittlerer Intensität ununterbrochen andauern.

4 Uhr 55 Min. Sartorius I zurück in alte Menge Ringerlösung. Zuckungen sofort unterdrückt. Später treten keine mehr auf.

5 Uhr Sartorius II in NaCl 0,7 proz. Nach 1 1/2 Minuten Zuckungen Diese wechseln mit Tetanis und kleinen Pausen ab. Zuckungen mittlerer Intensität. Dauern an, solange der Muskel in der Lösung verbleibt.

5 Uhr 30 Min. Beide Sartorien in Guanidinlösung 1 : 2000. Beide zucken nach 2 Minuten, Zuckungen bald maximal. Versuch abgebrochen.

Versuch 3. 26. III. 10. Rana fusca. Weibl. 37 g. Seit drei Wochen in Zimmertemperatur gehalten. Temp. der Lösungen 17°.

3 Uhr 15 Min. Sartorius I, mit beiden Ansätzen unverletzt präpariert, in Ringerlösung (30 ccm) eingelegt. Zeigt keine Zuckungen in dieser.

3 Uhr 28 Min. Sartorius II ohne Ansätze präpariert, am Beckenende etwas verletzt, in Ringerlösung eingelegt. Zeigt nach 12 Minuten Serie kleiner Zuckungen am Beckenende. Später keine Zuckungen mehr beobachtet.

4 Uhr 15 Min. Sartorius I in NaCl 0,7 proz. (30 ccm). Nach 20 Sekunden beginnen Zuckungen. Nach 2 1/2 Minuten Serie kräftiger Zuckungen. Dann Pause. Dann Tetanus. Pause. Serie von Zuckungen. Wieder Ruhe. So abwechselnd weiter.

4 Uhr 20 Min. Sartorius II in dieselbe Schale mit NaCl-lösung. Zeigt nach 10 Sekunden Serie kleinster Zuckungen. Nach 1 1/2 Minuten den ersten Tetanus.

4 Uhr 25 Min. Beide Sartorien in frische Menge Ringerlösung zurück. Nach einer Serie lebhafter Zuckungen vollständige Ruhe. Eine Minute nach dem Zurückbringen in Ringerlösung keine Zuckungen mehr beobachtet.

4 Uhr 55 Min. Muskeln zeigen bisher in Ringerlösung keine Zuckungen. Guanidinlösung nicht geprüft. Versuch abgebrochen.

Versuch 4. 24. V. 10. Rana fusca. Männl. 35 g. Tier kräftig. Seit drei Wochen im Institut. Temperatur der Lösungen 18°.

10 Uhr Sartorius I mit zwei Ansätzen unverletzt präpariert; jetzt in Ringerlösung (40 ccm) eingelegt. Nach 4 Minuten zwei Zuckungen beobachtet. Ebenso nach 9 Minuten. Nach 12 Minuten eine Zuckung und ebenso nach 30 Minuten. Von da ab keine Zuckungen mehr. (Während einer vollen Stunde weiterhin beobachtet.)

10 Uhr 45 Min. Sartorius II ohne Ansätze mit minimaler Verletzung am Beckenende präpariert. Zeigt 4 Minuten nach dem Einlegen in Ringerlösung 5 Zuckungen, ebenso nach $5^1/_2$ Minuten Nach $6^1/_2$ Minuten 2 Zuckungen. Von da ab vollständige Ruhe.

11 Uhr 30 Min. Beide Muskeln in NaCl 0,7 proz. übertragen. Sartorius II zeigt gleich nach dem Einlegen starke fast ununterbrochene Zuckungen und Tetani. Bei Sartorius I treten nach $2^1/_2$ Minuten die ersten Zuckungen auf, welche nach 5 Minuten kräftig geworden sind. Nach 15 Minuten beide Muskeln kräftige Zuckungen.

11 Uhr 45 Min. Beide Muskeln in die zuerst gebrauchte Ringerlösung zurück. Innerhalb der ersten sieben Minuten wurden noch einige Zuckungen an denselben beobachtet. Von da ab nicht mehr.

3 Uhr Beide Sartorien seit 11 Uhr 45 Min. in derselben Ringerlösung. Hier vollständig ruhig und gut ausgestreckt. Jetzt in Guanidinlösung 1 : 2000 übertragen. Sartorius I zuckt in derselben nach $1^3/_4$ Minuten, Sartorius II nach 2 Minuten erstmalig. Zuckungen bald sehr kräftig und fast ununterbrochen anhaltend. Versuch abgebrochen.

Versuch 5. 25. VI. 10. Rana fusca. Männlich 28 g. Abgemagert. Temp. der Lösungen 18⁰.

10 Uhr 15 Min. Sartorius I in Ringerlösung eingelegt. Zeigt hier vom spitzen, wohl etwas verletzten Ende ausgehend, im Verlauf der ersten halben Stunde 3—4 Zuckungen. Später keine mehr.

10 Uhr 20 Min. Sartorius II in Ringerlösung eingelegt. Zeigt hier, vom verletzten Beckenende ausgehend, in den ersten 30 Minuten einige minimale Zuckungen. Von da ab Ruhe.

11 Uhr Sartorius I in 0,7 prozentige Kochsalzlösung. Zeigt nach $1^1/_2$ Minuten die erste Serie kleiner Zuckungen, von der Spitze ausgehend. Nach 5 Minuten Serie kräftiger Zuckungen. Dann Ruhe, dann wieder Tetani und Zuckungen, mit Pausen abwechselnd.
Sartorius II in Guanidinlösung 1 : 2000. Hier beginnen Zuckungen nach $2^1/_2$ Minuten. Bald sind dieselben maximal und dauern fast ununterbrochen an.

11 Uhr 30 Min. Muskel I in Kochsalz spiralig aufgerollt, zeigt Zuckungen abwechselnd mit Ruhepausen. Muskel II in Guanidinlösung zuckt fortwährend.

12 Uhr Wie 11 Uhr 30 Min. Zuckungen in Guanidinlösung viel intensiver, als in Natriumchloridlösung und fast nicht von Pausen unterbrochen. Versuch abgebrochen.

Die hier wiedergegebenen Versuche, von denen Nr. 1 im Oktober, Nr. 2. im Dezember, Nr. 3. im März an Winterfröschen, Nr. 4. im Mai, Nr. 5

im Juni an Sommerfröschen ausgeführt wurden, dürften genügen, um zu zeigen, daß meine Ringerlösung für isolierte Froschsartorien, nachdem sich dieselben von der anfänglich durch die Präparation bedingten Reizung bzw. Schädigung erholt haben, eine indifferente Lösung darstellt, welche auf jeden Fall für Guanidinversuche in der Weise, wie sie von mir angestellt wurden, vollständig ausreicht.

In den oben wiedergegebenen Versuchen wurden die Muskeln, im Anschluß an die Prüfung der Ringerlösung, gewöhnlich noch nachträglich in Lösungen von salzsaurem Guanidin 1:2000 übertragen, in welchen sie, auch nach vorherigem stundenlangen Liegen in Ringerlösung, stets prompt reagierten. Dies gilt für Winterfrösche selbst für Tiere, welche sich, wie schon früher hervorgehoben wurde, 6 Monate in Gefangenschaft befanden. An Sommerfröschen habe ich allerdings beobachtet, daß sie schon nach vier Monaten (ohne Nahrung gehalten) so stark abgemagert waren, daß die Sartorien völlig atrophisch erschienen und nach dem Einlegen in Ringerlösung geschrumpft und zusammengekrümmt waren. An solchen Muskeln bekam ich dann auch in Guanidinlösung keine Zuckungen mehr, während die gleichfalls atrophischen Gastrocnemien derselben Tiere noch Zuckungen darin zeigten. Hieraus ergibt sich wiederum, daß Gastrocnemien (neben Fußmuskeln) zur Prüfung von Guanidinlösungen Sartorien vorzuziehen sind.

Wie in meinen früheren, an Wasserfröschen ausgeführten Nervendegenerationsversuchen, habe ich darum auch in meinen neuen Versuchen an Grasfröschen und Kröten nur Gastrocnemien und Fußmuskeln Guanidinlösungen gegenüber geprüft und von einer Durchschneidung des den Sartorius innervierenden Ramus descendens communis, wie sie Camis (S. 85) neben der Durchschneidung des Hauptstammes vornahm, abgesehen. Hingegen erschien mir die von Camis angewandte Methode der Injektion von Guanidinlösungen in die Aorta des Frosches zur Prüfung der Reaktion der Muskeln nach der Nervendurchschneidung ganz zweckmäßig, wenn auch nicht besser, als meine Methode des Einlegens der isolierten Muskeln in die Lösungen. Ich habe darum neben der von mir immer bevorzugten Methode von Zeit zu Zeit Parallelversuche mit beiden Methoden angestellt, die sich, wie aus den später wiedergegebenen Protokollen zu ersehen ist, vollständig in ihren Resultaten decken.

Zu meinen Versuchen über die Nervendegeneration habe ich im ganzen 145 Tiere operiert. Davon am 15. und 16. Dezember 1909 45 Grasfrösche, am 26. April 1910 50 Grasfrösche und am 27. April 50

Kröten. Zur Verwendung gelangten bei den Fröschen ausschließlich männliche Tiere. Bei allen wurde am rechten Oberschenkel der Nervus ischiadicus freigelegt und aus diesem ein Stückchen von 2—3 mm Länge exzidiert. Die Hautwunde wurde vernäht. Die Vornahme der Operation an Winterfröschen geschah in Narkose. Die Tiere wurden hierzu einzeln in eine große Glasschale mit übergreifendem Deckel verbracht und in diese ein mit Aether getränkter Wattebausch gelegt. Es wurde nicht bis zur völligen Reflexlosigkeit der Frösche narkotisiert. Nach der Operation wurden dieselben gut mit Wasser abgespült. Die Sommerfrösche und Kröten operierte ich ohne Narkose. Ein Diener hielt dabei die Tiere fest unter Streckung des zu operierenden Beines.

Von den 45 Winterfröschen konnten 30, von den 50 Sommerfröschen 21 und von den 50 Kröten 24 zu den Guanidinversuchen verwandt werden. Die übrigen Tiere starben, die Mehrzahl davon bald im Anschluß an die Operation.

Nachstehend gebe ich eine Auswahl meiner Versuche an Winter- und Sommerfröschen wieder.

Versuche an Winterfröschen.

(Operiert am 15. und 16. XII. 09.)

Versuch 6. 21. XII. 09. 5—6 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 34 g. Tier lebhaft. Wunde in gutem Zustand. Temperatur der Lösungen 17°.

4 Uhr 45 Min. Beide Gastrocnemien in je 30 ccm Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach drei Minuten beginnt der normale Muskel, nach dreieinhalb Minuten der Muskel der operierten Seite zu zucken.

5 Uhr Beide Muskeln zeigen kräftige Zuckungen. Muskel der operierten Seite zuckt schwächer als der normale.

5 Uhr 05 Min. Beide Füße in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach drei Minuten zuckt der Fuß der operierten Seite, nach vier Minuten der normale Fuß. Beide zucken bald kräftig. Der Fuß der operierten Seite eher stärker als der andere.

Versuch 7. 29. XII. 09. 13—14 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 55 g. Tier in gutem Zustand. An operierter Stelle Muskulatur gerötet. Temperatur der Lösungen 17°.

Gastrocnemien und Füße in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Hierin zeigen die normalen Muskeln nach einigen Minuten kräftige Zuckungen.

An den Muskeln der operierten Seite ist keine Zuckung zu beobachten.

Versuch 8. 30. XII. 09. 14—15 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 39 g. Tier geköpft. Rückenmark zerstört. Herz freigelegt.

3 Uhr — Guanidiniumchlorid 1 : 100 (in dest. Wasser gelöst und mit Natriumcarbonat neutralisiert) 2 ccm in rechte Aorta injiziert. Bald beginnen Zuckungen an den oberen Extremitäten. Nach drei Minuten am normalen Fuß. Am Fuße der operierten Seite keine Zuckungen.

3 Uhr 30 Min. — Frosch liegt auf Teller in etwas Ringerlösung, den Rücken nach oben gekehrt. Die Füße hängen, zur besseren Beobachtung, frei über den Tellerrand herab. Zuckungen des Fußes an der normalen Seite sind jetzt maximal geworden. Die Zehen sind stark gespreizt, dadurch die Schwimmhäute ausgespannt. Fortwährende Bewegung aller Zehen. An operierter Seite keine aktive Bewegung von Unterschenkel und Fuß, keine Spreizung der Zehen. Nur manchmal bei starken Zuckungen im Oberschenkel wird der Fuß mitgerissen.

4 Uhr — Tier abgehäutet. Dadurch treten die Unterschiede an normaler und operierter Seite noch deutlicher hervor, namentlich an den beiden Gastrocnemien. Gastrocnemius der operierten Seite absolut bewegungslos. Am Fuß der operierten Seite manchmal minimale Schläge, die vielleicht nicht nur auf Mitbewegung vom Oberschenkel aus zurückzuführen sind.

4 Uhr 15 Min. — An Unterschenkel und Fuß der normalen Seite noch lebhafte Zuckungen. Versuch nicht weiter fortgesetzt. Die Wunde am Oberschenkel der operierten Seite hat sehr gutes Aussehen. Nur noch kleine rote Stelle an der Muskulatur zu bemerken.

Versuch 9. 4. I. 10. 19—20 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 43 g. Oberschenkelwunde Hautschnitt klaffend. Muskulatur rot. Temperatur der Lösungen 15°. Tier aus Raum von 12° entnommen.

Gastrocnemien und Füße in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Muskeln der normalen Seite zucken hierin nach wenigen Minuten. Muskeln der operierten Seite zeigen keine Zuckungen.

Versuch 10. 4. I. 10. 19—20 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 41 g. Vernähte Haut an Oberschenkel aufgerissen. Muskulatur gerötet.

4 Uhr 15 Min. — In rechte Aorta 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert. Nach drei Minuten beginnt Fuß der normalen Seite zu zucken, nachdem vorher die Muskeln der vorderen Extremitäten und der Oberschenkel beiderseits zu zucken begonnen haben. Unterschenkel und Fuß der operierten Seite im Gegensatz zur andern, bleiben andauernd bewegungslos.

5 Uhr 15 Min. Tier abgehäutet. Einige Minuten nachher treten an Unterschenkel und Fuß der normalen Seite wieder starke Zuckungen auf. An denselben Muskeln der operierten Seite nur ab und zu Mitbewegung bei starken Zuckungen der Muskulatur des Oberschenkels, aber nie isolierte, für das Guanidin charakteristische, fasciculäre Zuckungen der einzelnen Fußmuskeln oder des Gastrocnemius. Versuch abgebrochen.

Versuch 11. 25. I. 10. 40—41 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 25 g. Tier lebhaft. Wundstelle gut verheilt. Muskulatur unter der Haut kaum mehr gerötet. Temperatur der Lösungen 17°.

4 Uhr 50 Min. Zwei Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach drei Minuten zuckt der Muskel der normalen Seite. Zuckungen werden weiterhin bald maximal. Gastrocnemius der operierten Seite zeigte beim Einlegen in Ringerlösung (vor dem Einlegen in die Guanidinlösung) am Kopfende einige kleine Zuckungen. Dann dauernd Ruhe in Ringerlösung und später in der Guanidinlösung.

4 Uhr 55 Min. Zwei Füße in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach zweieinhalb Minuten zuckt der normale Fuß. Der Fuß der operierten Seite bleibt andauernd ruhig. Beobachtungszeit 1 Stunde. In dieser Zeit zeigten die Muskeln der operierten Seite in den Guanidinlösungen keine Zuckungen.

Versuch 12. 25. I. 10. 40—41 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 50 g. Hautwunde schön verheilt. Tier kräftig und munter. Aus dem Froschraum der Temp. 10° bis 13° entnommen.

3 Uhr 50 Min. In linke Aorta 2,5 ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert. Bald Zuckungen an beiden Armen und beiden Oberschenkeln. Bald auch die über den Tellerrand hängenden Füße bewegt, aber beiderseits mehr passiv, bei starken Bewegungen der Oberschenkelmuskulatur. Bald zuckt dann an der normalen Seite auch die Muskulatur des Unterschenkels, namentlich der Gastrocnemius gut, während derselbe auf der operierten Seite vollkommen ruhig ist.

4 Uhr 05 Min. Jetzt, 15 Minuten nach der Injektion, beginnen die Zehen der normalen Seite einzeln zu zucken, während bisher nur Gesamtbewegungen des Fußes auftraten. Diese Bewegung der Zehen führt zur allmählichen Spreizung der Zehen und Anspannung der Schwimmhäute. Zehen der operierten Seite vollständig bewegungslos. Schwimmhäute dehnen sich nicht.

4 Uhr 50 Min. Maximale Fußzuckungen und Spreizungen der Zehen auf der normalen Seite. Zuckungen der übrigen Körpermuskeln haben an Intensität schon verloren. Fuß der operierten Seite völlig ruhig.

5 Uhr 50 Min. Es treten noch Zuckungen, namentlich des normalen Fußes, auf, doch von abnehmender Intensität. Schwimmhaut am normalen Fuß maximal gedehnt. Am Fuße der operierten Seite ist dieselbe schlatf.

Versuch 13. 5. III. 10. 79—80 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 28 g. Hautwunde vollständig verheilt. Muskulatur darunter von normaler Seite nicht zu unterscheiden.

10 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. Normaler Fuß zuckt anfangs gleich nach dem Einlegen in die Ringerlösung. Nach zwei Minuten nicht mehr. Von da ab alle Muskeln im Verlaufe einer halben Stunde ruhig.

11 Uhr Beide Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Normaler Gastrocnemius zeigt nach zweieinhalb Minuten die erste Zuckung, nach vier bis fünf Minuten sind die Zuckungen maximal geworden. Gastrocnemius der operierten Seite ist vollständig ruhig.

11 Uhr 15 Min. Beide Füße aus der Ringerlösung in 0,7 proz. Kochsalzlösung übertragen. Hier im Laufe einer halben Stunde keine Zuckungen.

11 Uhr 30 Min. Normaler Gastrocnemius zeigt in der Guanidinlösung fast keine Zuckungen mehr. In Ringerlösung gelegt zeigt er bald maximale Zuckungen, die allmählich an Intensität abnehmen Gastrocnemius der operierten Seite hat bisher (im Verlaufe einer halben Stunde) in Guanidinlösung keine Zuckungen gezeigt. Nunmehr in phyisologische Kochsalzlösung übertragen. Wird hier noch dreiviertel Stunden lang beobachtet. Auch hier treten keine Zuckungen auf.

11 Uhr 45 Min. Zwei Füße aus der Kochsalzlösung in Guanidinlösung. Nach eineinhalb Minuten beginnen die Zuckungen am normalen Fuße und sind nach vier Minuten maximal geworden. Der Fuß der operierten Seite zeigt während einer halbstündigen Beobachtungszeit keine Zuckungen.

Versuch 14. 25. V. 10. 160—161 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 42 g. Tier kräftig und wenig abgemagert. Gastrocnemius der operierten Seite nicht atrophisch. Dünne Brücke verbindet, entlang der Arterie, die beiden Nervenstümpfe. Bei Reizung des zentralen, abgeschnittenen Nervenstumpfes erfolgt bei völlig übereinandergeschobenen Rollen des Induktionsapparates schwache Zuckung des Gastrocnemius.

10 Uhr 15 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung (Temp. 19°) eingelegt. Bis zur Übertragung in Guanidinlösung wurden keine Zuckungen beobachtet.

10 Uhr 45 Min. Die beiden Gastrocnemien werden in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Der normale Muskel zuckt nach drei Minuten. Zuckungen bald kräftig, doch nicht maximal. Der Muskel der operierten Seite zeigt nach 20 Minuten die ersten

Zuckungen: kleine, ziemlich häufige Bewegungen des Kopfendes. Nach 35 Minuten zuckt dieser Muskel fast ununterbrochen mit dem Kopfende, während die Zuckungen im normalen Muskel fast vorüber sind. 80 Minuten nach dem Einlegen der Muskeln in die Lösungen liegt der normale Muskel ruhig in der Lösung, während der andere noch andauernd die kleinen Zuckungen des Kopfes aufweist.

11 Uhr — Die beiden Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Der normale Fuß beginnt schon in der ersten Minute zu zucken, während der andere im Verlaufe einer Stunde (d. h. solange beobachtet wurde) keine Zuckungen zeigt.

Versuch 15. 20. V. 10. 155—156 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 29 g. Tier sehr mager, doch lebhaft. Operationswunde völlig verheilt. Auf der operierten Seite ist der Gastrocnemius deutlich dünner als auf der normalen Seite. Zerstörung von Gehirn und Rückenmark. Freilegung des Herzens.

4 Uhr 30 Min. In die linke Aorta werden 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert. Es zucken der Reihe nach: Linker Vorderfuß, rechter Vorderfuß; linker Hinterfuß, rechter Oberschenkel, linker Oberschenkel. Zuckungen bald kräftig, mit Ausnahme von rechtem Fuß und Unterschenkel. Hier vollständige Ruhe.

5 Uhr 30 Min. Auf der normalen Seite des Tieres erfolgen noch gute Zuckungen. Auf der operierten Seite im Verlauf dieser ersten Stunde keine Spur von Zuckungen an Unterschenkel und Fuß beobachtet. Auch kaum Mitbewegung bei starken Zuckungen des Oberschenkels. Die Operationsstelle wird eröffnet. Die beiden Nervenstümpfe sind durch eine feine Brücke verbunden. Elektrische Reizung des zentralen, abgeschnittenen Stumpfes bleibt erfolglos.

Versuch 16. 14. VI. 10. 180—181 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 21 g. Tier groß, aber außerordentlich abgemagert. Bewegt sich lebhaft. Zentraler und peripherer Ischiadicusstumpf durch Brücke verbunden. Zentraler Stumpf abgeschnitten. Elektrische Reizung des zentralen, wie des peripheren Endes bleibt erfolglos. Beide Gastrocnemien sind sehr mager. Der Muskel der operierten Seite aber deutlich dünner als der andere. Muskelfarbe auf beiden Seiten normal.

10 Uhr 30 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung eingelegt. Hier treten im Verlaufe einer halben Stunde keine Zuckungen auf.

11 Uhr — Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach eineinhalb Minuten beginnt der normale Gastrocnemius zu zucken, Zuckungen bald kräftig. Der Muskel der operierten Seite bleibt vollständig ruhig.

11 Uhr 30 Min. Der normale Gastrocnemius zuckt schwächer und seltener. Der andere Muskel hat bisher (im Verlauf einer halben Stunde) keine Zuckungen gezeigt.

11 Uhr 35 Min. Füße in Guanidin 1 : 2000 eingelegt. Der normale Fuß zuckt nach eineinhalb Minuten. Zuckungen bald maximal. Der andere ist vollkommen ruhig. Die beiden Gastrocnemien werden jetzt in Ringerlösung zurückgebracht. Der normale Muskel zeigt hier anfangs verstärkte Zuckungen, die bald an Intensität verlieren. Der andere Muskel ist vollkommen ruhig.

12 Uhr 10 Min. Fuß der operierten Seite hat bisher in Guanidinlösung keine Zuckungen gezeigt. Der normale Fuß zuckt noch mit allmählich abnehmender Stärke.

Versuch 17. 14. VI. 10. 180—181 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 32 g. Tier in sehr gutem Zustand. Nicht so stark abgemagert wie Tier vom vorhergehenden Versuch. Tier dekapitiert. Rückenmark zerstört. Herz freigelegt.

3 Uhr 50 Min. In linke Aorta 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 langsam injiziert. Erst zucken nach der Injektion die oberen Extremitäten, dann die Oberschenkelmuskulatur beiderseits, dann der normale Fuß. Frosch, wie immer, auf einem Teller auf die Bauchseite gelegt und die Füße zur besseren Beobachtung über den Tellerrand gehängt. Bei diesem Tiere wurde erstmalig beobachtet, daß der Gastrocnemius der operierten Seite isoliert, d. h. unabhängig von Bewegungen des Oberschenkels, einzelne Zuckungen zeigt, bei denen dann auch der Fuß mitgerissen mit. Es fehlen aber an der operierten Seite vollkommen die so charakteristischen, voneinander unabhängigen Zuckungen der einzelnen Zehen.

4 Uhr In rechte Aorta 2 ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert.

4 Uhr 40 Min. Frosch auf Teller an den Füßen etwas trocken. Auf Teller unter Glasglocke in etwas Ringerlösung gelegt, Zuckungen sind noch immer vorhanden.

5 Uhr Tier abgehäutet. Elektrische Reizung des Ischiadicus auf der normalen Seite gibt noch gute Ausschläge (Curarinwirkung des Guanidins noch nicht maximal). Reizung auf der operierten Seite ohne Erfolg. Füße und Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Operierter Fuß und Gastrocnemius zeigen beim Einlegen kleine Zuckungen, die nach kurzer Zeit vorüber sind. Normaler Fuß und Gastrocnemius zeigen in Guanidinlösung wieder verstärkte Zuckungen, welche bald an Intensität verlieren.

Versuche an Sommerfröschen.

(Operiert am 26. IV. 10).

Versuch 18. 4. V. 10. 8 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 38 g. Elektrische Reizung des Ischiadicus ergibt beiderseits normale Werte.

11 Uhr Muskeln in Ringerlösung eingelegt.

11 Uhr 15 Min. Die Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach vier Minuten zuckt der Kopf beider Muskeln fast zu gleicher Zeit. Die Sehne etwas stärker. Zuckungen bald maximal.

11 Uhr 30 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach zwei Minuten beginnt der Fuß der operierten Seite zu zucken. Zuckungen nach vier Minuten kräftig. Nach fünf Minuten beginnt der normale Fuß zu zucken. Bald kräftig.

Versuch 19. 4. V. 10. 8 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männlich. 42 g. Tier das Zentralnervensystem zerstört. Herz freigelegt.

5 Uhr In rechte und linke Aorta je 1½ ccm Guanidinlösung 1 : 100 injiziert. Bald zeigen sich Zuckungen auch an den Füßen. Schwimmhäute dehnen sich beiderseits. Gastrocnemius zuckt erst nur auf der operierten Seite. Später auch auf der normalen. Tier abgehäutet. Operierte Seite zeigt deutlich stärkere Zuckungen als normale Seite. Später gleichen sich die Verhältnisse aus.
Operationswunde hat gutes Aussehen. Nervenstümpfe sind gut getrennt voneinander.

Versuch 20. 13. V. 10. 17 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 30 g. Elektrische Nervenreizung ergibt auf beiden Seiten fast dieselben Werte. Doch Zuckungen auf operierter Seite schwächer.

3 Uhr 30 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung eingelegt.

4 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Am normalen Muskel beginnen nach zweieinhalb Minuten Zuckungen, welche bald maximal werden. Am Muskel der operierten Seite beginnen nach zehn Miuuten minimale Zuckungen in Serien, welche eine halbe Stunde andauern und sich später verlieren.

4 Uhr 20 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach drei Minuten beginnt der normale Fuß zu zucken. Bald kräftig. Nach fünf Minuten der Fuß der operierten Seite: Doch nur isolierte schwache Zuckungen der kleinen Zehe, die längere Zeit anhalten.

Versuch 21. 20. V. 10. 24 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 30 g. Tier normal. Hautschnitt klaffend. Muskulatur schwach gerötet. Elektrische Reizung des Nervenstumpfes ist erfolglos.

10 Uhr 40 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 21 °) eingelegt.

11 Uhr 15 Min. Muskeln bisher in Ringerlösung ruhig. Nunmehr in Guanidinlösung 1 : 2000 die beiden Gastrocnemien übertragen. Normaler Gastrocnemius zuckt nach vier Minuten; bald kräftig, doch nicht maximal. Der andere zeigt keine Zuckungen.

11 Uhr 30 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Normaler Fuß zuckt nach zwei Minuten. Nach fünf Minuten kräftig, doch nicht maximal. Der andere Fuß zuckt nicht.

12 Uhr Gastrocnemius und Fuß der operierten Seite haben bisher in der Guanidinlösung keine Zuckungen gezeigt.

Versuch 22. 20. V. 10. 24 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 42 g. Tier normal. Gut beweglich. Hautwunde offen. Muskulatur hier circumscripte Röte. Herz freigelegt, nach Zerstörung des Zentralnervensystems.

Uhr 15 Min. In rechte und linke Aorta je 2 ccm Guanidinlösung 1:100. Zuckungen beginnen an den Vorderbeinen, dann an Hinterbeinen. Am Hinterbein der operierten Seite zuckt nur die Oberschenkelmuskulatur. Bei starker Bewegung der Oberschenkelmuskulatur wird der Fuß ab und zu mitgerissen, doch isolierte Zuckungen der Fußmuskulatur treten auf der operierten Seite nicht auf. Dehnung der Schwimmhäute im Verlauf der Zuckungen des normalen Fußes bildet sich nur wenig aus. Zuckungen des Tieres treten noch nach zwei Stunden auf. Während dieser Versuchsdauer an operierter Seite weder in Unterschenkel noch Fuß isolierte Bewegungen beobachtet.

Versuch 23. 14. VI. 10. 49 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 32 g. Tier sehr lebhaft und kräftig. Wunde vollkommen verheilt. Elektrische Reizung des freigelegten Nervenstumpfes bleibt erfolglos.

3 Uhr 45 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 21°) eingelegt. Bleiben im Verlaufe einer Stunde vollkommen ruhig.

4 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 übertragen. Normaler Gastrocnemius zuckt nach zwei Minuten. Der andere bleibt dauernd ruhig.

5 Uhr Füße in Guanidinlösung eingelegt. Normaler Fuß zuckt nach zwei Minuten. Zuckungen bald maximal. Der andere zeigt keine Zuckungen.

5 Uhr 30 Min. Normaler Gastrocnemius und Fuß zucken noch in der Guanidinlösung. Die Muskeln der operierten Seite zeigen keine Zuckungen.

Versuch 24. 18. VII. 10. 83 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 35 g. Tier abgemagert, doch lebhaft. Die Nervenstümpfe sind durch dünne Brücke verbunden.

9 Uhr 45 Min. Füße und Gastrocnemien in Ringerlösung eingelegt. Hierin zeigen die Gastrocnemien nach dreiviertel Stunden einige schwache Zuckungen.

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 übertragen. Zuckungen im normalen Muskel beginnen nach eineinhalb

Minuten. Im Muskel der operierten Seite beginnen nach vier Minuten Zuckungen, die ununterbrochen fortdauern und den Charakter von Guanidininzuckungen haben, nur weniger intensiv sind als am Muskel der normalen Seite.

10 Uhr 53 Min. Beide Gastrocnemien in eine Mischung von gleichen Teilen Guanidin 1:1000 und Calebassencurare (Gehalt fast 10 Proz. Curarin Boehm) 1 : 1000 übertragen.

11 Uhr Zuckungen beider Gastrocnemien stark vermindert.

11 Uhr 05 Min. Normaler Gastrocnemius zuckt in der Guanidin-Curarelösung noch fast ununterbrochen, aber schwach. Der andere Muskel ist ruhig.

11 Uhr 13 Min. Der normale Muskel zeigt immer noch ab und zu schwache Zuckungen. Der andere ist vollkommen ruhig.

11 Uhr 30 Min. Auch der normale Gastrocnemius zeigt in der Guanidin-Curaremischung keine Zuckungen mehr.

11 Uhr 45 Min. Die Füße lagen seither in Ringerlösung, in welcher derjenige der operierten Seite einzelne minimalste Bewegungen der Zehen ab und zu zeigte, während der normale Fuß vollkommen ruhig blieb. Füße in Guanidinlösung 1:2000 eingelegt. Hierin zuckt der Fuß der normalen Seite nach zweieinhalb Minuten. Zuckungen bald maximal. Der andere Fuß zeigt abgesehen von den schwachen, schon in der Ringerlösung beobachteten Zuckungen, keine Beeinflussung durch die Guanidinlösung.

Versuch 25. 8. VIII. 10. 104 Tage nach der Operation. Rana fusca. Männl. 20 g. Tier normal. Gastrocnemius der operierten Seite dünner als der andere. Nervenstümpfe verwachsen. Elektrische Reizung des oben abgetrennten zentralen Nervenstumpfes ist ohne Erfolg.

3 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 20°) eingelegt. Muskeln zucken zum Teil einige Male nach dem Einlegen in die Ringerlösung. Nach 15 Minuten sind alle vollkommen ruhig.

4 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1:2000 übertragen. Nach drei Minuten zuckt der normale Gastrocnemius. Nach zehn Minuten der Muskel der operierten Seite. Zuckungen fast ununterbrochen, vom Charakter der Guanidinzuckungen.

4 Uhr 35 Min. Füße, die bisher in Ringerlösung sich ruhig verhielten, in Guanidinlösung übertragen. Nach zwei Minuten zuckt hierin der normale Fuß, nach zehn Minuten der andere. Doch wie Gastrocnemius der operierten Seite mit geringer Intensität.

Versuch 26. 8. VIII. 10. 104 Tage nach der Operation. 2 Ranae fuscae. 28 und 30 g. Beide Tiere kräftig und lebhaft. Nach Zerstörung des Zentralnervensystems wird das Herz freigelegt.

11 Uhr 10 Min. Tier von 30 g 2 ccm Guanidinlösung 1:100 in die linke Aorta. Es zuckt der linke Arm, dann der rechte, dann

Oberschenkel und der Fuß der normalen Seite. Füße über den Tellerrand gehängt. Operierter Fuß wird bei starken Zuckungen des Oberschenkels mitgerissen, zeigt aber keine selbständigen Zuckungen der einzelnen Zehen, welche am normalen Fuß zu einer Dehnung der Schwimmhäute führen.

11 Uhr 20 Min. Tier von 28 g injiziert. Verhält sich genau wie das andere.

11 Uhr 40 Min. Vorderbeine zucken nur noch wenig. Ebenso die Muskulatur der Oberschenkel, während die normalen Füße noch gut zucken.

12 Uhr Normale Füße zucken noch. Schwimmhäute gedehnt. Füße der operierten Seite vollkommen ruhig. Zehen nicht gespreizt.

Im Anschluß an diese Versuche an Grasfröschen seien gleich einige meiner Versuche an Kröten im Protokoll wiedergegeben.

Versuche an Kröten.

(Operiert am 27. IV. 10.)

Versuch 27. 4. V. 10. 7 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Weibl. 38 g. Tier normal. Elektrische Reizung beiderseits gleich wirksam.

4 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 16°).

4 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach $2^1/_2$ Minuten zuckt der Muskel der operierten Seite. Nach 4 Minuten der normale Muskel. Beide zeigen bald kräftige Zuckungen.

5 Uhr Füße in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach $3^1/_2$ Minuten zuckt der Fuß der operierten Seite. Nach 5 Minuten der normale Fuß. Nach 10 Minuten zucken beide kräftig und ungefähr gleichstark.

Versuch 28. 13. V. 10. 16 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 26 g. Tier normal. Elektrische Reizung beiderseits ungefähr gleich wirksam.

5 Uhr Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt.

5 Uhr 30 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach 5 Minuten zuckt der normale Gastrocnemius. Zuckungen bald kräftig. Kurz darauf zuckt auch der Muskel der operierten Seite. Serie kleiner Zuckungen der Sehne, manchmal auch des Kopfes. Doch Zuckungen bleiben immer minimal und erfolgen serienweise.

6 Uhr 45 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach 4 Minuten zuckt der normale Fuß. Bald maximal. Nach 6 Minuten zuckt der Fuß der operierten Seite. Zuckungen erfolgen selten und bleiben andauernd minimal.

Versuch 29. 21. V. 10. 24 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Weibl. 42 g. Tier normal. Elektrische Reizung des Nervenstumpfes bleibt erfolglos.

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien und Füße in Guanidin 1 : 2000 eingelegt. Nach 3 Minuten beginnt normaler Fuß zu zucken. Nach 3 1/2 Minuten der normale Gastrocnemius. Zeigen beide nach 5—10 Minuten kräftige Zuckungen. Nach 10 Minuten bekommt der Gastrocnemius der operierten Seite kleine, ziemlich regelmäßig sich wiederholende Zuckungen der Sehne. Die Schläge erfolgen serienweise noch nach 3/4 Stunden. Am Fuß der operierten Seite keine Zuckungen beobachtet.

Versuch 30. 6. VI. 10. 40 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 32 g. Tier normal. Elektrische Reizung des Nervenstumpfes ist erfolglos.

10 Uhr 15 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 21°).

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 1000 eingelegt. Schon nach 1/2 Minute zuckt der normale Muskel. Von da ab fast ununterbrochen kräftige Zuckungen. Der Muskel der operierten Seite bleibt andauernd ruhig.

11 Uhr Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach 1 1/2 Minuten zuckt der normale Fuß. Der andere bekommt keine Zuckungen.

12 Uhr 45 Min. Normale Muskeln zeigen noch schwache Zuckungen. Muskeln der operierten Seite haben im Verlaufe der Beobachtungszeit nicht gezuckt.

Versuch 31. 16. VI. 10. 50 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 32 g. Tier normal. Wunde vollkommen verheilt. Elektrische Reizung des Nervenstammes ist erfolglos.

11 Uhr 10 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 19°). Hierin zeigt der Muskel der operierten Seite fast ununterbrochen kleine Schläge der Sehne, während der normale Muskel vollkommen ruhig ist. Füße beide ruhig.

11 Uhr 30 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 eingelegt. Nach 4 Minuten zuckt der normale Muskel. Zuckungen erfolgen bald sehr kräftig und fast ohne Unterbrechung. Muskel der operierten Seite zuckt hier wie in der Ringerlösung. Zuckungen nicht deutlich verstärkt. Immer nur kleine Schläge der Sehnen. Keine Zuckungen des Muskelbauches.

11 Uhr 45 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Nach 4 Minuten zuckt der normale Fuß. Bald maximal. Der Fuß der operierten Seite bleibt ruhig.

Versuch 32. 6. VII. 10. 70 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 32 g. Tier mit offener Hautwunde. Muskulatur mit multiplen roten Flecken.

10 Uhr — Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. (Temp. 17⁰). Hierin zeigt Gastrocnemius der operierten Seite rhythmische Zuckungen der Sehne. Normaler Gastrocnemius und Füße ruhig durch 3/4 Stunden.

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 1000 eingelegt. Normaler Muskel zuckt nach 3 Minuten. Zuckungen bald maximal. Operierte Seite: Die Zuckungen erfolgen wie in der Ringerlösung serienweise und sind in der Guanidinlösung nicht verstärkt.

11 Uhr 15 Min. Füße in Guanidinlösung eingelegt. Der normale Fuß zeigt nach einigen Minuten maximale ununterbrochene Zuckungen. Der andere Fuß bleibt andauernd ruhig.

12 Uhr 15 Min. Normaler Gastrocnemius zuckt noch mit verringerter Intensität. Der andere zeigt immer noch von Zeit zu Zeit dieselben rhythmischen Zuckungen der Sehne. Der normale Fuß zuckt noch gut. Der operierte Fuß ist andauernd ruhig.

Versuch 33. 16. VII. 10. 80 Tage nach der Operation. 2 Bufo vulg. Männl. 17 g. Weibl. 45 g. Beide Tiere normal. Wunden gut verheilt. Nervenstümpfe nicht an die Arterie angelagert, wie bei den Temporarien. Durch keine Brücke verbunden. Muskulatur der Tiere von normaler Farbe.

9 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung (Temp. 21⁰) eingelegt. Sowohl die Füße wie die Gastrocnemien der operierten Seite zeigen von Anfang an in der Ringerlösung Zuckungen. Am stärksten und ohne Unterbrechung der große Gastrocnemius; der kleine zuckt schwächer und mehr periodisch. Zuckungen der Gastrocnemien vor allem der Sehnen. Die Füße zucken nur schwach. Im Verlaufe der Beobachtungszeit von einer halben Stunde zucken die normalen Gastrocnemien und Füße in der Ringerlösung nicht.

10 Uhr — 4 Gastrocnemien in Guanidinlösung übertragen. (Lösung 1 : 1000). Fast sofort beginnen die Zuckungen in den normalen Gastrocnemien und sind hier bald maximal. In den degenerierten Muskeln sind die Zuckungen wohl etwas verstärkt. Es zucken aber nur die Achillessehnen deutlich, die Muskelbäuche kaum.

10 Uhr 5 Min. Alle 4 Muskeln aus Guanidinlösung in eine Mischung von Guanidin 1 : 1000 + Curare 1 :1000 übertragen.

10 Uhr 25 Min. Zuckungen der degenerierten Muskeln in der Lösung abgeschwächt. Normaler kleiner Gastrocnemius zuckt nur noch wenig, der große noch besser.

10 Uhr 35 Min. Normaler Gastrocnemius (klein) vollständig ruhig; der degenerierte Muskel desselben Tieres zeigt wie früher in der Ringerlösung noch die serienweisen Zuckungen der Sehne.

11 Uhr Normaler Gastrocnemius (groß) fast ruhig. Der degenerierte zeigt Schläge der Sehne, wie von Anfang an.

12 Uhr Normale Gastrocnemien in der Guanidin-Curaremischung schon lange vollkommen ruhig, während die Muskeln der operierten Seite noch ab und zu Serien kleiner Schläge der Sehne zeigen.
Die Füße dieser Versuchstiere verhalten sich folgendermaßen. Diejenigen der normalen Seite zeigen nach einigen Minuten in der Guanidinlösung typische Zuckungen. Die Füße der operierten Seite, welche von Anfang an in der Ringerlösung schwache Bewegungen zeigten, verändern sich nicht in der Guanidinlösung.

Versuch 34. 8. VIII. 10. 103 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 18 g. Tier träge. An Operationsstelle rote Geschwulst.

9 Uhr 30 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung. (Temp. 19°). Gastrocnemius der operierten Seite zuckt anfänglich serienweise, später fast ununterbrochen mit der Sehne. Der Fuß derselben Seite zeigt auch kleine Zuckungen. Muskeln der normalen Seite im Verlaufe von 30 Minuten vollkommen ruhig.

10 Uhr Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000. Der normale Muskel zuckt nach 12 Minuten schwach. Nach 20 Minuten besser. Der andere zeigt, wie in der Ringerlösung, fast ununterbrochen kleine Zuckungen der Sehne.

10 Uhr 25 Min. Füße in Guanidinlösung übertragen. Normaler Fuß zuckt nach 6 Minuten. Nach 10 Minuten ziemlich gut. Zuckungen des operierten Fußes nicht verstärkt.

11 Uhr 30 Min. Gastrocnemius und Fuß der normalen Seite zucken noch abgeschwächt. Gastrocnemius der operierten Seite zuckt noch ununterbrochen, wie früher in der Ringerlösung.

Versuch 35. 12. X. 10. 168 Tage nach der Operation. Bufo vulg. Männl. 35 g. Tier lebhaft. Normal. Wurde zeitweise mit Mehlwürmern gefüttert. Nervenstümpfe nicht miteinander verwachsen.

10 Uhr 15 Min. Gastrocnemien und Füße in Ringerlösung eingelegt. Hierin zeigt der Gastrocnemius der operierten Seite von Anfang an ziemlich kräftige Zuckungen von Sehne und Kopf. Der normale Muskel und die Füße verhalten sich andauernd ruhig.

10 Uhr 45 Min. Gastrocnemien in Guanidinlösung 1 : 2000 übertragen. Nach 4 Minuten beginnt der normale Muskel zu zucken. Zuckungen nach 6 Minuten kräftig. Der Muskel der operierten Seite zeigt keine deutliche Verstärkung der Zuckungen.

11 Uhr Füße in Guanidinlösung eingelegt. Der normale zuckt nach 3 Minuten. Bald sind die Zuckungen maximal lebhaft geworden. Operierter Fuß zuckt nicht.

11 Uhr 10 Min. Gastrocnemien in Mischung von Guanidin 1 : 1000 + Curare 1 : 1000 übertragen.

12 Uhr Normaler Fuß zuckt in der Guanidinlösung noch lebhaft. Der andere hat von Anfang an bis jetzt Zuckungen gezeigt.
Der normale Gastrocnemius in der Guanidin-Curarelösung zuckt noch schwach, der Muskel der operierten Seite ist unverändert.

12 Uhr 10 Min. Der normale Gastrocnemius zuckt in der Guanidin-Curaremischung nicht mehr. Der Muskel der operierten Seite zuckt unverändert weiter, wie von Anfang an in der Ringerlösung.

Zu den hier wiedergegebenen an Grasfröschen und Kröten nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus angestellten Versuchen ist folgendes zu bemerken:

Genau dasselbe gleichförmig wiederkehrende Resultat, wie die hier publizierten Versuche hatten auch alle meine andern. In keinem einzigen derselben wurde jemals ein abweichendes Verhalten beobachtet.

Die Resultate meiner Versuche an Grasfröschen und Kröten, welche sich vollständig mit denen meiner früheren Versuche an Wasserfröschen decken, sind nachstehende:

In der ersten Woche nach Exzision eines Ischiadicusstückes reagieren Füße und Gastrocnemien in Lösungen von salzsaurem Guanidin 1:2000 in normaler Weise. Die Muskeln der operierten Seite können sogar eine gesteigerte Reizbarkeit aufweisen und die Guanidinreizung früher und durch stärkere Zuckungen beantworten, als die normalen Muskeln. Im Verlauf der zweiten Woche nimmt die Reaktionsfähigkeit der Muskeln der operierten Seite auf Guanidinreizung ab. Bei einzelnen Tieren treten schon in dieser Zeit keine Zuckungen mehr auf, meist sind aber noch solche in verminderter Intensität festzustellen. Erst in der dritten Woche und später und zwar mehr oder weniger gleichzeitig mit dem Verlust der Reaktion auf elektrische Reizung, bildet auch das Ausbleiben von Zuckungen der Muskeln der operierten Seite in Guanidinlösungen die Regel. In dieser Hinsicht veranlassen mich meine neuen Versuche, meine frühere Auffassung etwas zu modifizieren. Ich hatte die schwachen rhythmischen Zuckungen, welche ich 16 Tage nach der Nervendurchschneidung (l. c. S. 36 und S. 38) beobachtet habe, schon für eine pathologische Erscheinung oder für zusammenhängend mit etwaiger Regeneration der Nervenenden gehalten. Beides dürfte nicht zutreffend sein. Die nach 16 Tagen beobachteten rhythmischen Zuckungen waren die letzten Reste

der Reaktion der degenerierenden Nervenenden auf die Guanidinreizung. Erst nach etwa drei Wochen war auch in jenen früheren Versuchen die Anspruchsfähigkeit der Unterschenkel- und Fußmuskulatur sowohl elektrischer Nervenreizung wie Guanidinreizung gegenüber vollkommen erloschen. Jedenfalls aber läßt sich die progressive Abnahme der Reaktionsfähigkeit der Muskeln nach Nervendurchschneidung früher feststellen durch Guanidinreizung derselben, als durch elektrische Reizung des Ischiadicusstumpfes. Genau verfolgen läßt sich diese Erscheinung am isolierten Gastrocnemius und Fuß, welche in die Lösungen eingelegt wurden, und zwar hier viel besser, als nach Injektion der Lösungen in die Aorta (Camis) am ganzen Frosche, an dem die Beobachtung kleiner Zuckungen und feiner Ausschläge der Muskeln der degenerierenden Seite durch die lebhaften Zuckungen der normalen Muskeln erschwert wird.

Zur Beobachtung des großen Unterschiedes in der Reaktion normaler Muskeln und solcher deren zugehöriger Nerv durchschnitten wurde gegenüber Guanidinlösungen empfiehlt sich für Grasfrösche als beste Zeit diejenige zwischen 25 und 50 Tagen. Vor dieser Zeit können von den degenerierenden Nervenenden noch rudimentäre Zuckungen ausgehen; nach derselben können von neuem Zuckungen auftreten. Es sei gleich bemerkt, daß die Erscheinung des Wiederauftretens von Zuckungen nach Nervendegeneration an Muskeln von Grasfröschen eine ganz unregelmäßige ist. Häufiger scheinen solche an Wasserfröschen, — soweit sich dies aus meinen wenigen Versuchen an diesen (l. c. S. 37) ersehen läßt, — wiederaufzutreten. Am regelmäßigsten konnte ich sie an Kröten beobachten.

Meine Versuche an Kröten habe ich weniger unternommen, um die Richtigkeit meiner früheren Beobachtungen an Wasserfröschen zu kontrollieren, als speziell um die interessante Erscheinung des Auftretens von Zuckungen nach Nervendegeneration weiter zu verfolgen. Kröten erschienen mir hierzu, nach einer Beobachtung von F. B. Hofmann[1]), besonders geeignet. Hofmann sah bei Kröten, etwa 100 Tage nach der Nervendurchschneidung, an den gelähmten Muskeln ein beständiges Muskelflimmern, das man sehr deutlich schon durch die Haut hindurch wahrnehmen konnte. An Fröschen hat er die gleiche Beobachtung nie machen können.

Ich habe dieses Muskelflimmern an meinen operierten Kröten nicht gesehen. Es ist aber sicher, daß die von mir beobachtete Er-

---

1) F. B. Hofmann. Nervenendorgan und Muskelfaser. Medizin. Klinik. 1909. Nr. 38, 39. Sonderabdruck S. 12.

scheinung des Auftretens von Muskelzuckungen in Ringerlösung namentlich am Gastrocnemius der operierten, nicht hingegen der normalen Seite, eine Vorstufe dieser von Hofmann beschriebenen intensiveren Zuckungen darstellt. Da ich diese bei Grasfröschen am wenigsten regelmäßig, bei Kröten aber fast immer nach Nervendegeneration auftreten sah, so dürfte die Erscheinung, wie schon Hofmann vermutet, mit dem Sarkoplasmagehalt der Muskeln zusammenhängen.

In meinen früheren Versuchen an Wasserfröschen mußte ich unentschieden lassen, ob die von mir längere Zeit nach der Nervendurchschneidung beobachteten Zuckungen der Muskeln in Guanidinlösung „eine pathologische Reaktion der Muskelsubstanz“ darstellten oder ob dieselben auf eine „in der Peripherie einsetzende Regeneration“ zurückzuführen seien. Eine Entscheidung hierüber konnte ich in folgender Weise treffen.

Handelt es sich um eine pathologische Reaktion der Muskelsubstanz, so treten die Zuckungen des Muskels, wie mich meine neueren Versuche lehrten, nicht erst in der Guanidinlösung, sondern schon in der Ringerlösung auf. Während der Muskel der normalen Seite sich in dieser vollkommen ruhig verhält, zeigt der degenerierende Muskel (Gastrocnemius) meist schon gleich beim Einlegen in die Ringerlösung gewöhnlich rhythmisch erfolgende Serien kleiner Zuckungen. Diese Zuckungen sind als pathologische dadurch charakterisiert, daß sie durch Guanidin nicht verstärkt anderseits durch Curarin nicht unterdrückt werden können.

Handelt es sich um, unabhängig von der pathologischen Reaktion, oder, wie meist der Fall, um gleichzeitig vorhandene Regeneration, so werden die Zuckungen beim Einlegen der Muskeln in Guanidinlösung verstärkt. Verbringt man von hier in eine Guanidin-Curarinmischung, so verschwinden die durch Regeneration bedingten Zuckungen und nur die pathologischen Zuckungen des Muskels bleiben bestehen.

Wie erwähnt und wie aus den oben wiedergegebenen Versuchsprotokollen zu ersehen ist, konnten die pathologischen Zuckungen am häufigsten am Gastrocnemius der Kröte beobachtet werden. Hingegen sah ich an Krötenmuskeln meist keine Verstärkung dieser Zuckungen, welche schon in der Ringerlösung am entnervten Muskel auftraten, in Guanidinlösungen. Regeneration der motorischen Nerven war also hier nicht festzustellen und dieser Beobachtung entsprach auch die andere, daß die Nervenstümpfe des Ischiadicus bei den Kröten sich nicht wieder, wie bei den Fröschen, an die Arterie anlegten und untereinander durch eine Brücke in Verbindung traten. Auch bei Grasfröschen konnte ich durchaus nicht regelmäßig, sondern nur ausnahmsweise charakteristische,

durch Curarin zu unterdrückende Zuckungen in den Guanidinlösungen in diesem Stadium beobachten. Nach meinen früheren Erfahrungen dürften sich junge lebhafte Wasserfrösche zur Verfolgung der Nervenregeneration und des damit verbundenen Wiederauftretens der Guanidinreaktion besser als Grasfrösche eignen.

Entgegen den unverständlichen Angaben von **Camis** wird durch meine Versuche an Grasfröschen und Kröten, in Übereinstimmung mit meinen früheren Versuchen an Wasserfröschen, klar und eindeutig gezeigt, daß Gastrocnemien und Fußmuskeln nach Degeneration des Nervus ischiadicus nicht mehr auf Guanidinapplikation reagieren. Der **Angriffsort** der peripher erregenden Guanidinwirkung ist darum das **motorische** nach Nervendurchschneidung degenerierende **Nervenende.**

Nachdem die operierten Tiere einen Zeitraum durchlaufen haben, in welchem Guanidineinwirkung auf die Muskeln der operierten Seite vollkommen erfolglos bleibt, kann weiterhin die Guanidinreizung der Muskeln wieder mehr oder weniger wirksam werden. Diese erneute Reaktionsfähigkeit ist **entweder** zurückzuführen auf **Nervenregeneration** oder sie stellt eine **pathologische Erscheinung** des degenerierenden Muskels dar. In letzterem Falle — namentlich an Kröten beobachtet — treten die Zuckungen der Muskeln der operierten Seite schon beim Einlegen in Ringerlösung auf, während die Kontrollmuskeln der normalen Seite sich in dieser ruhig verhalten. Diese pathologischen Zuckungen lassen sich als solche dadurch kennzeichnen, daß sie durch Guanidin nicht verstärkt und durch Curarin nicht unterdrückt werden, im Gegensatz zu den nur an Fröschen beobachteten, durch Nervenregeneration bedingten Zuckungen.

XXX.

Versuche über die Entstehung des Sepsins.

Zweite Mitteilung.

Von

W. Fornet und W. Heubner.

I.

Vor etwa 3 Jahren haben wir über Versuche berichtet[1]), die wir in der Hoffnung begonnen hatten, die Bedingungen für die Bildung des kristalloiden Fäulnisgiftes Sepsin genauer umschreiben zu können. Dabei hatten wir uns notwendigerweise zunächst der Frage zuwenden müssen, welche Mikroorganismen bei der Sepsinbildung die wesentlichste Rolle spielen. Wir nahmen das Material, aus dem zuerst Schmiedeberg und v. Bergmann, später Faust reines Sepsin gewonnen hatten: faulende Hefe, und prüften auf die Gegenwart des Giftes im Tierversuch; das schien uns erlaubt, da uns außer dem Emetin der Ipecacuanhawurzel kein organisches Gift bekannt war, das die gleichen charakteristischen Vergiftungssymptome am Hunde hervorruft.

Aus Hefe, die nach Luftinfektion wirksam geworden war, züchteten wir eine Anzahl Organismen in Reinkultur auf Hefe. Die verschiedenen Kulturen wurden wiederum im Tierversuch auf Bildung des Giftes (Sepsin) untersucht. Dabei ergab sich, daß nicht ein, sondern mehrere verschiedene Organismen (6 von 11 isolierten Stämmen) Gift erzeugt hatten. Wir studierten jedoch weiterhin nur einen von diesen Organismen, und zwar den kräftigsten Giftproduzenten, dem wir den Namen Bacterium sepsinogenes beilegten. Wir stellten fest, daß auch auf anderen Nährböden, Bouillon und Agar-Agar, ein Gift gebildet wird, das gleiche Symptome wie Sepsin hervorruft und das wir daher für Sepsin hielten.

1) „Schmiedeberg-Festschrift" im Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie 1908, S. 176.

In den letzten Jahren haben wir nun die Untersuchung des Bacterium sepsinogenes fortgesetzt, wenn auch mit mancherlei Unterbrechungen, die durch äußere Verhältnisse bedingt waren. Obwohl wir der Lösung des uns beschäftigenden Problems nur sehr wenig näher gekommen sind, sehen wir uns schon jetzt zu einer weiteren Veröffentlichung aus mehreren Gründen veranlaßt:

Zunächst haben wir unsere frühere, zu weit gehende Schlußfolgerung einzuschränken, daß es uns gelungen sei, „mit Reinkulturen auf Hefe, Bouillon und Agar-Agar Sepsin zu erzeugen“.

Sodann sehen wir uns in unseren Untersuchungen zu einem Punkte geführt, wo die weitere Bearbeitung nur mit Hilfsmitteln Erfolg verspricht, die uns nicht zur Verfügung stehen und deren Beschaffung uns für die nächste Zeit nicht erreichbar erscheint. Daher setzen wir die experimentelle Arbeit an dieser Frage bis auf weiteres aus.

Endlich bieten manche unserer Befunde ein gewisses Interesse durch ihre Beziehungen zur Lehre von den Bakteriengiften überhaupt, die ja gerade in letzter Zeit manche Wandlungen erfahren hat.

II.

Zur Untersuchung des von Bacterium sepsinogenes gebildeten Giftes benutzten wir ein einheitliches, aus trockenen Bakterienleibern bestehendes Material, das im Sommer 1908 gewonnen worden war und sich Jahre hindurch unverändert, speziell ohne Abschwächung seiner Giftigkeit erhalten hat. Es wurde in einem Stöpselglase im Dunkeln aufbewahrt.

Zur Herstellung des Materials wurde folgendermaßen verfahren:

800 ccm Wasser,
200 g Hefe,
40 g Agar-Agar,
10 g Fleischextrakt (Liebig),
10 g Pepton (Witte),
5 g Kochsalz

wurden 2 Stunden lang im Autoklaven auf 110° erhitzt, mit 20 proz. Sodalösung schwach alkalisch gemacht, auf Glaskolben abgefüllt und 1/2 Stunde lang in strömendem Dampf sterilisiert. Dieser Hefe-Agar wurde unter Vermeidung jeglicher Luftinfektion in große Kollesche Schalen ausgegossen. Das sich während des Erstarrens der Platten bildende Kondenswasser wurde in einer dünnen Lage Watte aufgefangen, welches in dem Deckel der Kolleschen Schalen durch ein Drahtgitter oder durch Pappe festgehalten wurde.

Die Beimpfung der Platten erfolgte durch eine Aufschwemmung einer Reinkultur des Bakteriums mittels v. Drigalskischen Spatels.

Nach 48 Stunden (bei 37 °) wurde der dichte Kulturrasen sorgfältig abgekratzt, im Achatmörser zerrieben, mit 1/3 Vol. Alkohol versetzt und über Schwefelsäure im Vacuum bei 37 ° getrocknet.

Die Ernte von ca. 100000 qcm Kulturfläche ergab eine Ausbeute von 39 g trockner Bakterienleibessubstanz.

Die lufttrockne Bakterienmasse wird im folgenden als Bakterienpulver (s.) bezeichnet. Sie enthielt 88 Proz. Trockensubstanz und darin 18 Proz. Asche, also 72 Proz. organische Trockensubstanz.

Analysen:

1,8923 g Bakterienpulver (s.) wog nach dem Trocknen bei 105 ° bis zur Gewichtskonstanz 1,6620 g = 87,83 Proz.

1,0469 g Bakterienpulver (s.) wurde bei mäßiger Temperatur verkohlt; die Kohle wurde mit salzsaurem Wasser extrahiert, durch ein aschefreies Filter abgetrennt und dann erst völlig verascht; dazu wurde der Verdampfungsrückstand des Filtrats gegeben und leicht geglüht. Der Glührückstand wog 0,1652 g, nach dem Abrauchen mit Schwefelsäure und stärkerem Glühen 0,1660 g = 15,86 Proz.

0,5615 g Bakterienpulver (s.) wurde im Platintiegel mit konzentrierter Schwefelsäure angefeuchtet und unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Salpetersäure langsam verascht. Das Gewicht der geglühten Sulfate betrug: 0,0883 g = 15,73 Proz.

Aus dem Bakterienpulver (s.) wurde eine Giftlösung am zweckmäßigsten in der Weise hergestellt, daß es zunächst trocken mit Seesand staubfein zerrieben, unter allmählicher Zugabe von 60 bis 100 Teilen destillierten Wassers zu einer gleichmäßigen Emulsion angerührt wurde, die nun zur Klärung auf die Zentrifuge kam. Dabei resultierten stets vollkommen klare, durchsichtige, nur noch opaleszente kolloidale Lösungen; durch eine ca. 1 cm dicke Schicht einer solchen Lösung ließ sich z. B. Druckschrift mühelos lesen. Die Farbe der Lösungen war ganz schwach gelblich.

Der Gehalt der Lösungen an Trockensubstanz variierte natürlich ein wenig, je nach dem Grad der Zerkleinerung der Bakterienleiber, nach der angewandten Wassermenge, nach der Dauer und Intensität des Zentrifugierens. In zwei verschiedenen Lösungen, die aus 1 g Bakterienpulver (s.) mit 70 ccm Wasser bereitet waren, fanden wir übereinstimmend 0,37 Proz. Trockenrückstand; es waren also annähernd 30 Proz. der Bakterientrockensubstanz in Lösung gegangen. Der Rückstand der Lösungen nach dem Eindampfen auf dem Wasserbad bestand aus einer homogenen, gelatineartigen Masse, die an der Luft rasch Wasser anzog. Ihr Aschegehalt wurde nur in einem Falle bestimmt und zu 19,5 Proz. gefunden.

Verfährt man bei der Extraktion des Bakterienpulvers (s.) anders als oben angegeben, so besitzen die gewonnenen Lösungen auch abweichende Eigenschaften. Erstens ist zu bemerken, daß bei Verminderung der relativen Wassermenge die Klärung der Emulsion durch Zentrifugieren nicht immer gelingt, sondern oft eine milchartige undurchsichtige Flüssigkeit bestehen bleibt, die allerdings restlos durch alle Papierfilter geht. Solche Emulsionen enthalten natürlich auch mehr Trockensubstanz als die klaren Lösungen. Zweitens ist die Bedeutung der Prozedur des Zerreibens mit Sand für den Giftigkeitsgrad der erhaltenen Lösung hervorzuheben; die Steigerung der Wirksamkeit durch diese Prozedur ist ganz beträchtlich größer als die Vermehrung der in Lösung gehenden Substanz überhaupt. Das hat sich uns in einer ganzen Reihe von Versuchen bestätigt, wird aber genügend deutlich durch folgende an einem Tage (2. XII. 1910) angestellten Parallelversuche:

Versuch 1 a.

1 g Bakterienpulver (s.) wurde in der Reibschale ohne Sand staubfein zerrieben, mit 70 ccm Wasser allmählich angerührt und gründlich durchgeschüttelt. Das Gemisch wurde mit ca. 3000 Umdrehungen pro Minute 1 Stunde lang zentrifugiert; danach hatte sich eine vollkommen klare Lösung abgeschieden, die bequem abgegossen werden konnte.

Von dieser Lösung wurden im Platintiegel 10 ccm auf dem Wasserbad eingetrocknet. Der Rückstand wog 0,0284 g (0,28 Proz.); nach dem Glühen hinterblieben 0,0066 g (0,07 Proz.) Asche.

Ein brauner Hund I. von 11,05 kg Gewicht erhielt

4 Uhr 30 Min. N.: 16,6 ccm (= 1,5 ccm pro kg) der Lösung in die Fußvene injiziert.

Bis 5 Uhr 10 Min.: Nichts Abnormes.

6 Uhr: Das Tier hat gekotet.

7 Uhr: Nichts Abnormes.

11 Uhr N.: Das Tier hat etwas gebrochen.

Am nächsten Tag war das Tier gesund und blieb es dauernd.

Versuch 1 b:

1 g Bakterienpulver (s.) wurde in der Reibschale gepulvert, dann unter Zugabe von etwas Seesand gründlich zerrieben, mit 70 ccm Wasser allmählich angerührt und durch Schütteln gleichmäßig verteilt. Das Gemisch wurde mit ca. 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert: nach 1 Stunde war noch keine Klärung eingetreten, nach 3 Stunden hatte sich über dem Bodensatz eine durchsichtig klare Lösung abgeschieden; ihre Opaleszenz war jedoch deutlich stärker als die der im Versuch 1a erhaltenen Lösung.

Von der abgegossenen Lösung wurden 10 ccm im Platintiegel auf dem Wasserbad eingetrocknet. Der Rückstand wog 0,0365 g (0,37 Proz.); nach dem Glühen hinterblieben 0,0069 g (= 0,07 Proz.) Asche.

Ein grauer Pinscher II. von 14,00 kg Gewicht erhielt

4 Uhr 17 Min. N.: 4,2 ccm (= 0,3 ccm pro kg) der Lösung in die Fußvene injiziert.

4 Uhr 50 Min.: Tier erbricht.

5 Uhr 10 Min.: Nichts Abnormes.

6 Uhr: Tier hat gekotet.

11 Uhr: Tier hat noch mehr erbrochen, macht einen deprimierten, trägen Eindruck.

Am nächsten Morgen 7 Uhr wurde das Tier tot gefunden.

Die Sektion ergab das typische Bild der Kapillarvergiftung: blutige Flüssigkeit im Magendarmkanal, die Schleimhaut des Darms, besonders seiner oberen Partien hochgradig geschwollen und hyperämisch (Aussehen wie dunkelroter Samtstreifen!), stellenweise mit diphtheritischen Auflagerungen.

Der zweite schwerere Hund war also an der Einverleibung von 12 mg aschefreier Trockensubstanz zugrunde gegangen, während der erste 36 mg aschefreier Trockensubstanz leicht überstand. (Die Asche war in beiden Fällen gleich.) Durch das Zerreiben der Bakterien mit Sand wird offenbar ein viel wirksamerer Stoff (kolloidal-) löslich gemacht, als durch das bloße Pulvern der trocknen Bakterienleiber.

Natürlich genügt die einmalige Extraktion nicht, um alles Gift aus den Bakterienleibern auszuziehen. Durch mehrmalige Wiederholung des gleichen Verfahrens erhält man Lösungen von allmählich abnehmendem Trockengehalt und abnehmender Giftigkeit.

III.

Bei der günstigsten — oben angegebenen — Extraktionsweise liegt für intravenöse Injektion die sicher tödliche Dosis unterhalb von 1 mg der gelösten Trockensubstanz pro kg Hund; das entspricht also weniger als 4 mg des zur Extraktion verwandten Bakterienpulvers (s.) pro kg Tier.

Die Symptome der Vergiftung stimmen (an den von uns fast ausschließlich verwandten Hunden) in jeder Hinsicht mit dem Bilde der „putriden Intoxikation" und mit dem Bilde der Sepsinvergiftung überein. Daß diese wiederum völlig gleich der akuten Arsenikvergiftung abläuft, und somit als eine Lähmung der kontraktilen Elemente der Blutkapillaren zu charakterisieren ist, wurde schon von E. Faust[1]) ausgesprochen und von W. Heubner[2]) durch Vergleich mit dem Goldsalz näher erläutert.

1) Über das Fäulnisgift Sepsin. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie 51, 1904. S. 269.

2) Über Vergiftung der Blutkapillaren. — Ibidem 56, 1907. S. 376, 396.

Wir sehen daher davon ab, das bekannte, schon oft beschriebene Vergiftungsbild hier nochmals zu schildern. Auf Grund unserer Erfahrung an Dutzenden von Versuchen möchten wir nur zwei Punkte herausheben, über die man zuweilen nicht ganz zutreffende Bemerkungen in der Literatur findet: Was die Beurteilung der Symptome am vergifteten Tier betrifft, so will uns scheinen, als würde das Erbrechen in seiner Wichtigkeit überschätzt. So gibt z. B. Faust an[1]), daß er bei der Prüfung seiner faulenden Hefe sofortiges Erbrechen als Kennzeichen für genügende Wirksamkeit betrachtete, und Ch. Richet[2]) benutzt ebenfalls die emetische Dosis als Maß für die Wirksamkeit seines Mytilocongestins, das zweifellos ebenfalls ein Kapillargift ist. Demgegenüber haben wir — allerdings in unseren zahlreichen Versuchen nur einmal — gesehen, daß ein Hund nach intravenöser Injektion einer binnen 6 Stunden tödlichen Dosis (zweites Extrakt aus 0,012 g Bakterienpulver [s.] pro kg) gar nicht erbrochen hat[3]). Auffallender war die Verschiedenheit im zeitlichen Auftreten des ersten Erbrechens bei gleichen Giftmengen und auch im übrigen gleichartigem Vergiftungsverlauf. Auch bei hohen, vielfach tödlichen Dosen, die binnen 2—5 Stunden zum Tode führen, sahen wir Variationen der Zeit zwischen intravenöser Injektion und erstem Erbrechen zwischen 0 und 30 Minuten. Beträchtlich größer sind die Schwankungen bei subletalen Dosen. Überdies ist zu bedenken, daß Hunde nach intravenösen Injektionen zuweilen erbrechen, auch wenn gar keine Kapillarvergiftung vorliegt.

Was weiterhin die Verwertung des Sektionsbefundes am Hunde zur Feststellung der Diagnose: Kapillarvergiftung — anlangt, so möchten wir ihm einen hohen Wert beimessen. Dabei ist jedoch zu beachten, daß der Befund auch wirklich der charakteristische sei. Charakteristisch ist an sich nicht einfach eine Hyperämie der Darmschleimhaut, denn diese kann öfters gefunden werden, auch ohne typische Vergiftung der Blutkapillaren; jene Hyperämien sind gewöhnlich in Form von mehr oder weniger geröteten fleckigen Feldern an verschiedenen Stellen der inneren Darmoberfläche vorhanden. Bei der typischen Kapillarvergiftung, wo die Lähmung der kontraktilen Elemente eine Haupt-, vielleicht die einzige

---

1) loco cit. S. 251.

2) Mesure de l'anaphylaxie par la dose émétisante. — C. r. de la Soc. de Biol. 62, 1907. S. 643.

3) Auch Anton Schmidt berichtet von einer rapid tödlichen Sepsinvergiftung ohne Erbrechen. — Untersuchungen über das Sepsin. Inaug. Diss. Dorpat 1869. S. 36.

Todesursache ist [1]), zeigt die Schleimhaut des Duodenums bis weit in das Jejunum hinein eine gleichmäßige, tiefdunkelrote Farbe und nimmt sich bei ihrer gleichzeitig hochgradigen Schwellung aus, wie ein Streifen schönen roten Samtes. Gewöhnlich ergänzt Rötung der Längsfalten des Rektums, seltener einige Geschwüre im Duodenum das Bild.

Außer dem Darm liefern jedoch noch andere Organe Anhaltspunkte für die Diagnose. Nicht allzu häufig ist die Lunge durch scharlachrote Farbe ausgezeichnet. Viel öfter sieht man die Leber in einem hochgradigen Schwellungszustand von großer Härte und beinahe schwarzer Farbe; subperitoneale Blutungen fehlen dann nie und sind auch an der Milz nachzuweisen. Endlich ist charakteristisch eine eigentümliche violette Tönung vieler Gebilde, die man sonst nur in gelblichweißer Farbe zu sehen gewöhnt ist; das gilt besonders für das Pankreas, für die Blasenschleimhaut, aber meist auch für das Netz, das ganze parietale Peritoneum, das Unterhautzellgewebe usw.

Bemerkenswert ist endlich, daß wir auch bei unserem Bakteriengifte mehrfach, wenn es in hohen Dosen sehr rapid zum Tode führte, die Bauchhöhle voll freien Blutes antrafen, wie es seinerzeit auch beim Goldsalz beschrieben wurde [2]).

IV.

Unsere Lösungen des Bakteriengiftes prüften wir noch nach 4 Richtungen:

1. auf Wirksamkeit bei subkutaner Applikation;
2. auf Wirksamkeit am Kaninchen;
3. auf Beständigkeit gegenüber höherer Temperatur;
4. auf Immunisierungsvermögen.

1.) Auch bei subkutaner Applikation kommt das Gift zur Wirkung:

Versuch 2.

0,5 g Bakterienpulver (s.) wurden mit Sand zerrieben, in 15 ccm Wasser aufgeschwemmt und zentrifugiert. Von dem stark opaleszenten Zentrifugat erhielt

11 Uhr 30 Min. V.: ein Hund von 6,8 kg subkutan an verschiedenen Stellen des Bauches 12 ccm (entsprechend 0,06 g Bakterienpulver [s.] pro kg.)

12 Uhr 5 Min.: erbrach das Tier,

12 „ 25 „ : war es bereits sehr apathisch, kollabiert,

12 „ 45 „ : kotete es ein wenig,

1) Siehe Heubner, loco cit. S. 378.

2) ibidem S. 376.

4 Uhr 0 Min.: war es völlig bewußtlos, Atmung in extremis, Reflexe schwach.

4 Uhr 30 Min. N.: war es tot; am After war blutiger Kot abgegangen.

Sektion sofort: linke Lunge scharlachrot; hochgradigste kapillare Hyperämie der gesamten Darmschleimhaut, im Dickdarm blutiger Kot, im Jejunum massenhaft diphtheritische Auflagerungen, Leber hart geschwollen, von schwarzroter Farbe; Blasenschleimhaut bläulichrot.

2. Das Gift ist auch für Kaninchen tödlich, allerdings unter langsamerem und etwas abweichendem Krankheitsverlauf. Wir prüften nur große Dosen, mit übereinstimmendem Resultat in zwei Versuchen; einer von ihnen sei angeführt:

Versuch 3.

Ein schwarzes Kaninchen von 1,85 kg Gewicht erhält von der Giftlösung, die auch für den Versuch 1 b gedient hatte, die also bereits in einer Dosis von 0,3 ccm pro kg für Hunde tödlich war,

4 Uhr 50 Min. N.: 9,25 ccm in die Ohrvene (= 5,0 ccm pro kg!)

Im weiteren Verlaufe des Tages zeigte das Tier keinerlei auffällige Symptome, am nächsten Morgen hatte es wenig breiigen Kot entleert, verhielt sich jedoch normal.

10 Uhr V.: begannen unvermittelt Krämpfe aufzutreten, gleichzeitig wurde das Tier bewußtlos. In diesem Zustand kam es 11 Uhr 30 Min. V. zu Tode.

Die Sektion der Bauch- und Brusthöhle ergab keinen besonderen Befund.

3. Das Gift wird in kolloidaler wässeriger Lösung durch viertelstündiges Sieden **nicht** — oder wenigstens nicht in erheblichem Maße — geschädigt:

Versuch 4.

0,5 g Bakterienpulver (s.) wurde mit Sand zerrieben, mit 35 ccm Wasser angerührt und zentrifugiert. Von dem klaren, schwach opaleszenten Zentrifugat wurden

a) 4,2 ccm (entsprechend 0,007 g Bakterienpulver [s.] pro kg) einem Hunde von 8,3 kg intravenös injiziert, der binnen 11 Stunden unter allen typischen Symptomen einging.

b) 25 ccm 15 Minuten lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Danach war irgend eine Änderung im Aussehen der Lösung — oder gar Flockenbildung und dgl. — nicht wahrnehmbar. Nach dem Abkühlen erhielt ein Hund von 7,7 kg Gewicht 11,6 ccm dieser Lösung (entsprechend 0,022 g Bakterienpulver [s.] pro kg), der ebenfalls unter typischen Symptomen zwischen 9 und 10 Stunden starb.

4. Das Gift ruft in mehreren subletalen Dosen eine deutliche Verminderung der Empfänglichkeit bei dem

behandelten Tier hervor. Allerdings haben wir diese Frage nicht systematisch verfolgt, sondern mehr nebenbei an Hunden studiert, die eine und die andere Prüfung auf Gift überlebt hatten. Als Beispiel diene folgender

Versuch 5.

Ein Hund von 8,0 kg erhielt am 8. XI. 1910: 3,5 ccm eines in der üblichen Weise, jedoch ohne Sand, aus 0,36 g Bakterienpulver (s.) mit 24 ccm Wasser bereiteten Extrakts: (also entsprechend 0,0066 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg) intravenös. Das Tier erbrach nach 30 Minuten das erstemal, und zeigte weiterhin binnen der nächsten 12 Stunden die Symptome eines leichten Brechdurchfalls, erholte sich aber bis zum nächsten Morgen vollständig.

Am 17. XI. 1910 erhielt dasselbe Tier intravenös 10,5 ccm des gleichen Extraktes, das bei ca. 5 ⁰ aufbewahrt worden war (also entsprechend 0,02 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg). Es erbrach nach 45 Minuten reichliche mit flüssigem Blut vermischte Massen, zeigte aber nur noch wenige Stunden weitere Symptome von Brechdurchfall und war nach $4^1/_2$ Stunden bereits ziemlich erholt.

Am 21. XI. 1910 erhielt das Tier 16,0 ccm eines in gleicher Weise wie das vorige bereiteten, jedoch frischen Extrakts (also entsprechend 0,03 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg) intravenös. Das Tier erbrach sehr bald nach der Injektion, setzte später auch blutigen Kot ab, ohne jedoch in seinem Allgemeinbefinden besonders schwer beeinträchtigt zu sein; obwohl noch am folgenden Tage Blutklumpen im Käfig zu finden waren, zeigte es zwar vorübergehenden Mangel an Freßlust doch immer seine alte Munterkeit.

Am 29. XI. 1910 hatte das Tier eine schwere Morphinvergiftung (0,15 g, Vorlesungsversuch) durchzumachen, die es etwas herunterbrachte, sodaß sein Gewicht 3 Tage später nur noch 5,7 kg betrug.

Am 2. XII. 1910 4 Uhr 5 Min. N. erhielt das Tier 5,7 ccm einer in der üblichen Weise mit Sand dargestellten Giftlösung (der gleichen wie in Versuch 1 b und Versuch 3) intravenös (also entsprechend 0,014 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg).

Sofort nach der Injektion kotete das Tier und lag hinfällig auf der Seite.

4 Uhr 40 Min.: kam bereits dünnbreiiger mit Blut versetzter Stuhl

7 Uhr und 11 Uhr N.: wurde nochmals Abgang blutigen Kotes festgestellt.

3. XII. 1910: war das Tierchen leidlich munter, etwas erschöpft.

Die nächsten Tage bestand noch breiiger Stuhlgang fort, jedoch erholte sich das Tier langsam vollständig; am 7. XII. 1910 fraß es wieder wie ein normales.

Das Tierchen hatte also bei sehr ungünstigem Allgemeinzustand eine mindestens dreimal größere Dosis überlebt als die für das kräftige Kontrolltier (siehe Versuch 1 b) tödliche. Dabei war die Gift-

wirkung am Magendarmkanal noch recht beträchtlich, während jede Wirkung am Zentralnervensystem ausblieb. Etwas ganz Analoges beobachteten Schittenhelm und Weichardt bei einem eiweißanaphylaktischen Hund[1]).

V.

Um über die chemische Natur des Bakteriengiftes einige Aufklärung zu erlangen, wurden verschiedene Isolierungsversuche angestellt, die zunächst von der Voraussetzung ausgingen, daß in den giftigen Extrakten aus den Bakterienleibern Sepsin enthalten sei. Jedoch schon die ersten Proben machten das höchst unwahrscheinlich und die genauere Untersuchung lehrte, daß das nicht zutraf.

Versuch 6.

Zunächst wurden 5 g Bakterienpulver (s.) mit Sand und Kalziumkarbonat in wenig Wasser zerrieben, darauf mit einem großen Überschuß von 95 proz. Alkohol mehrmals extrahiert. Dabei hätte die freie, alkohollösliche Sepsinbase in den Alkohol übergehen müssen. Die abzentrifugierten alkoholischen Extrakte wurden bei ganz schwach essigsaurer Reaktion im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur eingetrocknet, der Rückstand wieder mit absolutem Alkohol aufgenommen. Diese Lösung gab bei vorsichtigem Zusatz von alkoholischer Schwefelsäure eine dauernd amorph bleibende flockige Fällung, ihr Rückstand erwies sich nach Verdampfen des Alkokols im Vakuum bei Zimmertemperatur und Lösen in Wasser als völlig unwirksam.

Das bei der ersten Alkoholextraktion hinterbliebene Bakterienpulver war im Vakuum trocken aufbewahrt worden. Es wurde darauf mit 37,5 ccm Wasser von neuem extrahiert. Vom Extrakt töteten 7,5 ccm einen 5,6 kg schweren Hund binnen 3 Stunden unter den schwersten Erscheinungen. 30 ccm wurden mit 35 ccm 95 proz. Alkohols versetzt, der entstehende Niederschlag abzentrifugiert und nach nochmaligem Emulgieren in 30 ccm Wasser nochmals mit der gleichen Menge Alkohols versetzt und zentrifugiert. Das Zentrifugat war nach entsprechendem Einengen und Verjagen des Alkohols sehr wenig wirksam, ebenso aber auch ein wässeriges Extrakt des Rückstandes von der zweiten Alkoholbehandlung; es war dadurch zum großen Teil unlöslich in Wasser geworden und gerade dieser unlösliche Anteil scheint die Hauptmenge des Giftes zurückgehalten zu haben.

Auf Grund dieser Erfahrungen studierten wir die Grenzen der Alkoholfällung des Giftes: Aus 5 g Bakterienpulver (s.) wurde durch zweimaliges Verreiben mit Sand und Wasser ein Extrakt bereitet, das in 165 ccm 1,6 g der Bakterientrockensubstanz enthielt. Dieser milchähnlichen Flüssigkeit wurde in allmählich zunehmender Menge Alkohol zugesetzt.

1) Über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Injektion und Immunität. — Münch. med. Wochenschr. 57, 1910, S. 1769.

Bis zu einem Gehalt von 17 Proz. absoluten Alkohols änderte sich auch bei tagelangem Stehen nichts. Bei 24 Proz. Alkohol war die Bildung feinster Flöckchen wahrzunehmen, die sich jedoch auch im Laufe einer Woche nicht absetzten. Anhaltendes Zentrifugieren führte schließlich nur zu einer rohen Scheidung in eine dichtere Bodenschicht und eine nur wenig dünnere, darüberstehende Hauptmenge. Die Beseitigung der dichteren Schicht entfernte den zehnten Teil der Flüssigkeitsmenge mit 0,9 g Trockensubstanz. Danach ergab die Prüfung der Hauptmenge am Tier noch starke Giftigkeit. Daher wurde in dieser Flüssigkeit, die nun in 165 ccm noch ca. 0,6 g Trockensubstanz enthielt, mit dem Alkoholzusatz fortgefahren. Bei einem Gehalt von 29, 35, 50 und 54 Volumprozent absoluten Alkohols war keine Änderung in der Flüssigkeit wahrzunehmen. Bei Erreichung von 57 Proz. erfolgte jedoch nach wenigen Minuten Flockenbildung. Auf der Zentrifuge setzte sich der Niederschlag gut ab von einem klaren, fast farblosen, kaum opaleszierenden Zentrifugat. Jedoch hatte dadurch keine Trennung von wirksamer und unwirksamer Substanz stattgefunden, denn sowohl Niederschlag wie Zentrifugat erwiesen sich als annähernd gleich stark wirksam.

Der Niederschlag wurde auf der Zentrifuge nochmals mit 57 proz. Alkohol gewaschen, dann mit 38 ccm Wasser zu einer homogenen Milch aufgeschüttelt, die restlos durch Papier filtrierte (A); davon erhielt ein Hund von 8,9 kg 8 ccm intravenös (also entsprechend einer Menge von 0,11 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg). Er starb über Nacht (6-15 St.) unter allen typischen Erscheinungen der Kapillarvergiftung.

Das Zentrifugat wurde im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin eingetrocknet, der Rückstand (nach mehreren Wochen) mit destilliertem Wasser aufgenommen, wobei ein Teil in Form schmierig weißlicher Flocken zurückblieb; von den 5,3 ccm des Filtrats (B) erhielt ein Hund von 8,5 kg 5,2 ccm intravenös (also entsprechend 0,25 g extrahierten Bakterienpulvers [.s] pro kg). Er starb binnen 6 Stunden unter allen typischen Symptomen.

Versuch 7.

Der Rest des Niederschlags sowohl, wie des Zentrifugats wurde zu weiteren Proben benutzt: es wurde festgestellt, daß das Gift durch geringe Säurekonzentration ebenso wie durch Alkohol auszuflocken ist (a), und ferner, daß es nicht dialysiert (b).

a) 30 ccm des oben erwähnten Filtrats A (Emulsion des gewaschenen, durch 57 Proz. Alkohol erzeugten Niederschlags) wurden mit 12 ccm einer 0,75 proz. Essigsäure versetzt. Nach mehreren Stunden war ein Niederschlag abgesetzt, der sich durch Zentrifugieren von einer klaren, schwach opaleszenten Mutterlauge trennen ließ. Von ihr wurde fast die Hälfte, 20 ccm, nach schwacher Alkalisierung mit Soda einem Hunde von 7,8 kg intravenös injiziert (also entsprechend etwa 0,22 g ursprünglich extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg). Das Tier bekam einen leichten Brechdurchfall, erholte sich jedoch vollständig.

Der durch Essigsäure erzeugte Niederschlag wurde mit Wasser und einer Spur Sodalösung aufgeschüttelt und gab wieder eine homogene milchartige Emulsion, die restlos durch Papier filtrierte (29 ccm). Davon er-

hielt ein Hund von 5,3 kg intravenös 4 ccm (also entsprechend etwa 0,07 g ursprünglich extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg). Das Tier kam unter häufigen blutigen Durchfällen über Nacht zu Tode.

b) 2,5 ccm des Filtrats B wurden auf einen kleinen, mit sogenannter „Fischblase“ bezogenen Dialysator gebracht, der in ca. 6 ccm destillierten Wassers tauchte. Die Oberfläche beider Flüssigkeiten wurde mit einer Schicht einer Lösung von 10 Proz. Jodoform in Toluol bedeckt; das Ganze wurde bei kühler Temperatur 25 Tage lang sich selbst überlassen, wobei nur das Außenwasser und das darüberlagernde Toluol ab und zu nachgefüllt wurde. Nach dieser Zeit wurden Dialysat und Rückstand auf dem Dialysator, die beide völlig klar waren, filtriert und im Tierversuch geprüft.

Das Dialysat (5 ccm) rief nach der intravenösen Injektion bei einem Terrier von 5,5 kg (entsprechend 0,39 g ursprünlich extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg) nur mehrmaliges Erbrechen, sonst keinerlei merkbare Störung hervor.

Der Rückstand auf dem Dialysator (4 ccm) tötete dagegen unter den allerschwersten Erscheinungen einen Hund von 7,2 kg (entsprechend 0,29 g ursprünglich extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg) binnen 1 1/4 Stunden.

Alle diese Beobachtungen erwiesen es schon mit Sicherheit, daß der giftige Körper kolloidaler Natur ist. Das bestätigte sich schließlich noch bei Anwendung der Filtration durch Ton.

Versuch 8.

1 g Bakterienpulver (s.) wurde mit Sand und 15 ccm Wasser verrieben; durch Zentrifugieren gelang es, trotz der hohen Konzentration die Klärung soweit zu treiben, daß sich 10 ccm ganz durchsichtiger, schwach opaleszenter Flüssigkeit abgießen ließen. Zu diesen wurden 5 ccm absoluten Alkohols gefügt, wodurch sich die Opaleszenz ein wenig verstärkte, ohne daß jedoch Ausflockung eintrat. Die alkoholisch-wässerige Lösung wurde nun in den von Werner Rosenthal[1]) beschriebenen Filtrationsapparat über eine Chamberlandplatte gebracht und unter 4 Atmosphären Druck gesetzt.

Die zylindrische Chamberlandplatte hatte einen Durchmesser von 37 mm, eine Höhe von 6 mm, somit ein Volumen von 6,5 ccm. Sie war im November 1906 von der Chamberland-Ton-Gesellschaft bezogen und trug die Marke F [2]).

Die Filtration wurde 9 Tage lang fortgesetzt, wobei der Druck im Apparat sich recht gut konstant erhalten ließ. Nach dieser Zeit waren 7 ccm Filtrat abgetropft, während 3 ccm noch über der Tonplatte standen; 5 ccm waren also von der Tonplatte aufgesaugt worden.

1) Filtrierapparat zur Gewinnung keimfreier Filtrate und insbesondere zur Erprobung verschiedener Filtersubstanzen. — Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 45, 1907. S. 563.

2) Für diese Angaben, sowie für die freundliche Überlassung des in seinem Besitz befindlichen Filtrationsapparats sind wir Herrn Kollegen Rosenthal in Göttingen zu größtem Dank verpflichtet.

Vom Filtrat, das wasserklar, doch — wahrscheinlich durch eine Spur Nickelsalz — ganz schwach grünlich gefärbt war, erhielt ein Hund von 6,2 kg Gewicht 3 ccm (also entsprechend 0,03 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg) intravenös. Er zeigte nicht das geringste Vergiftungssymptom.

Auf der Tonplatte fand sich nach Abgießen der noch nicht filtrierten Lösung eine kleine Gallertmasse von etwa 1 mm Höhe angesammelt, die also den Filterrückstand von 12 ccm filtrierter und aufgesaugter Flüssigkeit darstellte. Sie wurde mit 3,5 ccm destillierten Wassers zu einer stark opaleszenten Emulsion aufgeschüttelt, die dann restlos durch Papier filtrierte. Das Filtrat erhielt derselbe Hund von 6,2 kg, der zur Prüfung des Tonfiltrats gedient hatte, am folgenden Tage in eine Vene injiziert (also entsprechend 0,13 g extrahierten Bakterienpulvers [s.] pro kg). Er zeigte die bekannten Symptome der Kapillarvergiftung und starb nach ca. 15 Stunden; auch der Sektionsbefund war typisch.

Übrigens hatten wir schon früher in vorläufigen Versuchen gesehen, daß frische Kulturen des Bact. sepsinogenes auf Hefe ebenfalls nach der Filtration durch Chamberland-Tonkerzen sehr erheblich an Wirksamkeit eingebüßt hatten.

Trotz der Erkenntnis der kolloidalen Natur des Bakteriengiftes unternahmen wir zweimal den Versuch, durch die bei der Sepsindarstellung bewährte Methode der Quecksilberfällung [1]) aus unseren Bakterienextrakten das Gift zu isolieren. Wir dachten dabei an die Möglichkeit, daß vielleicht durch den Zusatz des Quecksilbersalzes Sepsin aus einem größeren Molekülverbande losgerissen und das Gift somit in kristalloiden Zustand übergeführt werden könnte.

Unsere Bemühungen waren jedoch insofern vergeblich, als wir nach entsprechender Verarbeitung, die in enger Anlehnung an das von Faust [2]) genauer beschriebene Verfahren erfolgte, sowohl den Quecksilberniederschlag wie das Filtrat völlig wirkungslos fanden. Aus diesem Grunde sehen wir auch von der ausführlichen Wiedergabe unserer Versuche ab. Sie erlauben uns nur den einen Schluß, daß die giftige Substanz in den Quecksilbersulfidniederschlägen festgehalten wurde; diese starke Adsorbierbarkeit spricht nur von neuem für die kolloidale Natur des Giftes.

VI.

Es war demnach kein Zweifel mehr darüber möglich, daß unser Bacterium „sepsinogenes" in seiner Leibessubstanz kein Sepsin enthält, dagegen eine kolloidale Substanz, wahrscheinlich eiweißartiger

1) Bergmann und Schmiedeberg. Über das schwefelsaure Sepsin. — Zentralblatt für die medizin. Wissenschaften 6, 1868. S. 497.

2) loco cit. S. 254 ff.

Natur, die in recht kleinen Dosen genau dieselben Vergiftungssymptome hervorruft wie das Sepsin. Diese sichere Feststellung der zuweilen[1]) schon vermuteten Tatsache, daß die Symptome der Kapillarvergiftung durch eine größere Zahl von wirksamen Substanzen als uns bisher bekannt waren, in ganz gleicher Weise hervorgerufen werden können, gab unserer früheren Beobachtung, daß nicht nur Kulturen von Bacterium sepsinogenes, sondern auch einiger anderer aus fauler Hefe gezüchteter Organismen sepsinartig wirkten [2]), eine neue Beleuchtung. Es war die Frage aufzuwerfen, ob man nicht für alle diese wirksamen Bakterien verschiedene Substanzen als Träger der einheitlichen Giftwirkung anzunehmen habe, die alle nichts mit dem Sepsin zu tun hätten.

Obendrein sprachen Versuche von Schittenhelm und Weichardt[3]) dafür, daß auch die Leibessubstanz vom Typhusbazillus und Bacterium coli bei intravenöser Injektion an Hunden das typische Symptomenbild der Kapillarvergiftung hervorrufe.

Zu unserer genaueren Orientierung prüften wir selbst den Erfolg einer Injektion von Typhusbakterienextrakt. Dazu diente ein Trockenmaterial, das in gleicher Weise gewonnen worden war, wie unser Bakterienpulver (s.); nur wurde die Behandlung mit Alkohol (Übergießen und Eintrocknen bei 37⁰) mehrmals wiederholt.

Versuch 9.

Von diesem Bakterienpulver (t.) wurden 0,48 g mit Seesand verrieben, unter allmählichem Zusatz von 12 ccm Wasser aufgeschüttelt und zentrifugiert. Das Zentrifugat war nicht klar, es verharrte als undurchsichtige Emulsion, die jedoch restlos durch Papier filtrierte. Ein mikroskopisches Ausstrichpräparat des Zentrifugats ergab als Hauptmasse der Trübung amorphe Massen, also Bazillentrümmer, nur ganz vereinzelt zeigten sich Formen, die es zweifelhaft ließen, ob sie noch unveränderte Bazillenleiber darstellten. Das Zentrifugat enthielt 0,46 Proz. Trockensubstanz, darin 18 Proz. Asche. Es war also nur etwas mehr als ein Zehntel des Bakterienpulvers (t.) in das Zentrifugat übergegangen.

Von dem Zentrifugat erhielt ein Hund von 9,7 kg Gewicht 9,7 ccm intravenös (also entsprechend 4,56 mg Trockensubstanz und 0,04 g extrahierten Bakterienpulvers [t.] pro kg). Das Tier blieb eine Stunde lang vollkommen normal, zeigte kein Erbrechen usw., war jedoch nach anderthalb Stunden unter Entleerung von etwas breiigem Kot schon in deutliche Benommenheit verfallen, die sich in einer weiteren halben Stunde bis zu völliger

1) Z. B. von Heim in der Diskussion zu dem Vortrag von Fornet in der Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin 1908. — Vgl. auch Heubner, Vergiftung der Blutkapillaren, loco cit. S. 399.

2) Siehe S. 428.

3) loco cit. S. 1770.

Bewußtlosigkeit steigerte. 4 1/2 Stunden nach der Injektion war das Tier noch am Leben, doch starb es im Verlaufe der Nacht. — Die Sektion ergab eine geschwollene, tief dunkelrote Leber, hyperämische Nieren, eine dunkelrote, mäßig geschwollene Schleimhaut im Duodenum, schwächere Rötung und spärliche lockere Auflagerungen im Jejunum, starke Hyperämie im Rektum. Der Inhalt des Darms war dünnbreiig und schwach tingiert.

Die Folge der Injektion war also eine hochgradige Ausbildung der zentralen, eine leichtere Ausbildung der Darmerscheinungen, wie sie für die Kapillarvergiftung charakteristisch sind.

In der Literatur finden sich, wie schon Kruse[1]) hervorhebt, noch manche anderweitige Befunde beschrieben, die es höchst wahrscheinlich machen, daß auch noch andere Bakterienarten Gifte vom Wirkungstypus des Sepsins produzieren. Es liegt in der Natur dieser Wirkung, daß die charakteristischen Erscheinungen der Vergiftung nur bei Fleischfressern deutlich zutage treten. Wo jedoch Bakteriologen Fleischfresser zu ihren Experimenten heranzogen, fanden sie auffallend häufig blutige Entzündungen des Magendarmkanals nach intravenöser Injektion von Bakterienextrakten. Auch die vielen Arten von Bakterien, die als Erreger der „Fleischvergiftung" gefunden wurden, enthielten sicherlich solche Gifte.

Immerhin ist daraus nicht der Schluß zu ziehen, daß nun allgemein die Leibessubstanz aller Bakterien solche „Darmgifte" enthalte. Schittenhelm und Weichardt[2]) weisen ja mit Nachdruck auf die Verschiedenheit der Symptomenbilder hin, die sie durch Leibessubstanz verschiedener Bakterienarten erzielten. Auch wir haben uns von der Richtigkeit dieser Tatsache überzeugt, indem wir vergleichsweise einen beliebigen Saprophyten, Bacillus flavo-aromaticus, anwandten.

Hefe-Agarkulturen des Bakteriums wurden in gleicher Weise, wie beim Bacterium sepsinogenes beschrieben, zu einem Trockenpulver verarbeitet.

Versuch 10.

Von diesem Bakterienpulver (fl.) wurde 1 g mit Seesand zerrieben, unter allmählichem Zusatz von 70 ccm Wasser aufgeschüttelt und zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde nicht klar, sondern verharrte als milchähnliche Emulsion, die restlos filtrierbar war. Sie zeigte im Ausstrichpräparat keine sicheren unzertrümmerten Bazillenleiber mehr, und enthielt 0,90 Proz. Trockensubstanz, darin 19 Proz. Asche; mehr als 60 Proz. der Bakteriensubstanz war also in die Emulsion übergegangen. Von ihr erhielt ein Hund von 24,5 kg intravenös 24,5 ccm (also entsprechend 0,009 g

1) Allgemeine Mikrobiologie, Leipzig, F. C. W. Vogel, 1910. S. 914

2) loco cit. S. 1770.

Trockensubstanz und 0,014 g extrahierten Bakterienpulvers [fl.] pro kg). Er erbrach nach 35 Minuten zum erstenmal, in den folgenden Stunden noch wiederholt; zugleich setzte er festen und breiigen Kot ab, entleerte auch auffallend viel Harn. Das Tier starb in der Nacht (zwischen 6 und 14 Stunden). Bei der Sektion fand sich Blut in der freien Bauchhöhle, die Leber hart und brüchig, die Milz mit subperitonealen blauen Flecken behaftet. Die Blase war gefüllt mit blutiger, trüber Flüssigkeit, ihre Schleimhaut mit Blutextravasaten durchsetzt. In beiden Nieren fanden sich massenhafte Infarkte an der Grenze von Mark und Rinde. Die Schleimhaut des Magens war stark hyperämisch, die des Duodenums wies eine fleckige geringe Rötung und vereinzelte submuköse Extravasate auf. Im übrigen Darmtraktus keine Spur von Hyperämie.

Versuch 11.

0,5 g des Bakterienpulvers (fl.) wurden mit Sand und 10 ccm Wasser zu einer Emulsion aufgeschüttelt, die durch Zentrifugieren von gröberen Partikeln befreit wurde. Vom filtrierten Zentrifugat erhielt ein Hund von 6,5 kg 3,5 ccm intravenös (also entsprechend 0,027 g extrahierten Bakterienpulvers [fl.] pro kg). Das Tier zeigte binnen 5 Stunden keinerlei abnorme Erscheinungen (auch keine Kotentleerung) mit Ausnahme von langsam zunehmender Schwäche und Apathie. Es starb während der Nacht (zwischen der 5. und 11. Stunde nach der Injektion), hatte aber vorher noch erbrochen, festen Kot abgesetzt und blutigen Urin entleert. — Bei der Sektion fand sich die Blase und die Urethra mit dunkelroter Flüssigkeit erfüllt. Im Magen normale Schleimhaut, im Duodenum eine fleckige und leichte braunrote Färbung, sternförmige Hyperämien.

Die beiden Versuche zeigen aufs deutlichste, daß die Leibessubstanz des Bacillus flavo-aromaticus nach intravenöser Einverleibung beim Fleischfresser Störungen hauptsächlich in der Niere setzt. Gleichzeitig aber lehrt Versuch 10, daß beim Fleischfresser leicht Symptome von seiten des Magendarmkanals auftreten, die bei oberflächlicher Betrachtungsweise mit einigen Symptomen der Kapillarvergiftung identifiziert werden könnten, obwohl sie offenbar auf ganz andere und für das angewandte Gift nicht charakteristische Weise zustande kommen.

VII.

Ein sicheres Urteil darüber, welche Beziehungen zwischen dem kristalloiden Sepsin und den kolloidalen, gleichartig wirkenden Substanzen vieler Bakterienleiber bestehen, ist auf Grund der bisherigen experimentellen Feststellungen noch nicht möglich. Um es zu erlangen, müßte man den Entstehungsbedingungen des Sepsins noch genauer nachgehen als wir es bisher tun konnten. Wir wählten als Ausgangsmaterial für unsere Versuche das gleiche Rohmaterial, aus

dem mehrfach Sepsin dargestellt wurde, nämlich faulende Hefe. Dabei haben wir jedoch einem Punkte zu wenig Beachtung geschenkt, der uns jetzt retrospektiv sehr bedeutsam erscheint: die Darstellung des Sepsins erfolgte jederzeit, von den ersten orientierenden Versuchen Ernst Bergmanns mit Dragendorff[1]) an, aus dem **Dialysat** des Fäulnisgemisches.

Über diesen Punkt finden sich in der Literatur höchst bemerkenswerte Angaben: Faust[2]) berichtet, daß die Dialysate aus fauler, stark wirksamer Hefe sich zunächst als kaum giftig erwiesen, jedoch im Laufe einiger Wochen durch eine zweite Fäulnis wiederum hohe Wirksamkeit erlangten. Er nimmt zur Erklärung dieses Befundes an, daß im Hefegemisch dialysierende Vorstufen des Sepsins in größerer Menge vorhanden seien oder rascher dialysieren als das Sepsin selbst. Wir möchten demgegenüber auf Grund unserer Feststellungen die wahrscheinlichere Vermutung äußern, daß die Wirksamkeit der faulen Hefe nicht durch Sepsin, sondern durch ein kolloidales Kapillargift bedingt war und die Bildung von Sepsin in erheblichem Umfang überhaupt erst im Dialysat erfolgt ist. Diese Vermutung wird nahezu Gewißheit, wenn man sich die zahlreichen Beobachtungen vergegenwärtigt, die in den gründlichen Arbeiten aus der Dorpater Zeit, besonders Ernst Bergmanns und seiner Schüler, niedergelegt sind. Dort finden sich über die Dialysierbarkeit des „putriden Giftes" wechselnde Angaben. So schildert Bergmann[3]) in derselben Arbeit, in deren weiterem Verlaufe er zur Reinigung des putriden Giftes Dialyse und Extraktion mit Alkohol anwendet, einen Versuch, in dem er faules Blut durch Alkohol ausfällte, das Koagulum sammelte, gegen Wasser dialysierte und danach das Dialysat unwirksam, den Rückstand auf dem Dialysator stark wirksam fand.

An einer anderen Stelle[4]) hebt er ausdrücklich hervor, daß das Dialysat aus faulem Blute nicht die eklatante Wirksamkeit des Dialysats aus fauler Hefe besitze. Auch macht er sich gegenüber diesen Erscheinungen zur Gewinnung einer einheitlichen Auffassungsweise bereits ähnliche Gedanken wie später Faust: „Es steht von vornherein fest, daß die Abgabe der giftigen Substanz an das Diffusat eine außerordentlich erschwerte ist. Eine Erklärung für diesen

1) E. Bergmann, Das putride Gift und die putride Intoxikation. — Dorpat, W. Gläser. 1868.
2) loco cit. S. 251/52.
3) loco cit. S. 23/24.
4) ibidem S. 39; vgl. auch S. 58.

Umstand kann in zwei verschiedenen Richtungen gesucht werden. Die Natur des giftigen Stoffes selbst kann die Schuld tragen. Letzterer kann entweder zu den sogenannten kolloidalen oder zu Körpern gehören, die, trotzdem sie krystallinisch sind, an sich nur geringes Diffusionsvermögen besitzen. Der Grund kann aber auch vielleicht in der starken Anziehung gesucht werden, welche von gewissen nicht zur Diffusion geneigten Bestandteilen der dem Prozesse unterworfenen Flüssigkeit oder von in ihr bloß suspendierten Stoffen auf das Gift ausgeübt wird" [1]).

Ebenso auffällige Differenzen, wie für die Dialysierbarkeit konstatiert Bergmann auch für die Adsorbierbarkeit an Kohle [2]).

Es kann kaum ein Zweifel sein, daß Bergmann ebenso wie Faust und wir selbst im Anfange unserer Untersuchung irregeführt worden sind durch die Tatsache, daß es eben nicht nur „unwirksame Vorstufen" des Sepsins gibt. Eine Aufklärung über die Entstehungsbedingungen des Sepsins, die uns noch immer als lohnende Aufgabe vorschwebt und die auch schon Dragendorff durch Bergmann am Schlusse seiner Abhandlung in Aussicht stellt [3]), müßte nach unserer Ansicht nun von einem nachgewiesenermaßen sepsinhaltigen Material, etwa einem Hefedialysat ausgehen, und nun nach rückwärts unter gleichzeitigem Studium der in Betracht kommenden Mikroorganismen Schritt für Schritt den chemischen Werdeprozeß des Giftes verfolgen.

Erst dann wird sich eine sichere Grundlage für die Beurteilung der Frage ergeben, ob die Existenz des Sepsins eine nebensächliche Zufälligkeit ist, oder ob genetische Beziehungen zwischen ihm und den kolloidalen Kapillargiften bestehen, die nach allem, was uns heute bekannt ist, in „putriden" und ähnlichen Bakteriengiften offenbar die Hauptmenge des Wirksamen darstellen. Es sei erwähnt, daß Kruse [4]) eine Abspaltung des Sepsins aus dem „echten Darmgift bzw. Endotoxin" für wahrscheinlich hält.

VIII.

Wir selbst möchten uns, ebenso wie Kruse, bis auf weiteres ebenfalls für die Hypothese erklären, daß Sepsin aus kolloidalen Giften entstehen kann. Dazu veranlaßt uns nicht allein das Prinzip der „Ökonomie des Denkens", sondern auch die Möglichkeit, diese

1) ibidem S. 31.
2) ibidem S. 55.
3) ibidem S. 63.
4) Allgemeine Mikrobiologie. S. 915.

Annahme mit manchen anderen bekannten Tatsachen in logischen Zusammenhang zu bringen.

Dabei möchten wir jedoch noch einen Schritt weiter gehen und es einstweilen als diskutabel betrachten, ob die Wirksamkeit der kolloidalen Kapillargifte nicht vielleicht gerade auf der Entstehung des eigentlich wirksamen Molekülkomplexes Sepsin im Organismus des vergifteten Tieres beruht. Denn hält man diesen Vorgang im Stoffwechsel von Bakterien für möglich, so ist er auch im Stoffwechsel eines Warmblüters prinzipiell denkbar. Wie ähnlich doch — trotz mancher Abweichungen im einzelnen — die grundsätzlichen chemischen Prozesse bei ganz verschiedenen Organismen ablaufen, haben kürzlich Neubauer und Fromherz[1]) an der Gleichartigkeit des Abbaus der Aminosäuren beim Warmblüter und bei der Hefe gezeigt.

Der Annahme, daß Sepsin die wirksame Atomgruppierung auch nach Einverleibung kolloidaler Kapillargifte darstelle, scheint zunächst mancherlei zu widersprechen.

Einmal besteht in den Fällen, wie sie z. B. Faust schildert, in denen aus einem giftigen Hefebrei ein zunächst ungiftiges Dialysat diffundiert, gar kein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen dem kolloidalen und dem kristalloiden Gift. Demgegenüber sind aber eine ganze Anzahl von Fällen bei Bergmann aufzufinden, wo das Dialysat sofort stark giftig war; offenbar ist die Bildung des kristalloiden Sepsins an bestimmte Verhältnisse zwischen Bakterien und Menge, Zersetzungsgrad usw. des Nährbodens geknüpft.

Sodann wäre zu bedenken, daß reines Sepsin quantitativ an Wirksamkeit hinter unseren Bakterienextrakten zurücksteht. Wir fanden die sicher tödliche Dosis für organische Trockensubstanz, — in der das Gift natürlich noch stark verunreinigt war — erheblich niedriger als 1 mg pro kg Tier. Für reines Sepsinsulfat muß man nach den nicht allzu genauen Angaben von Bergmann und Schmiedeberg[2]), Anton Schmidt[3]) und Faust[4]) etwa 1 mg pro kg Tier als kleinste tödliche Dosis rechnen. Diese Unstimmigkeit scheint uns jedoch kein unwiderleglicher Einwand gegen unsere Annahme zu sein. Denn sie ließe sich leicht durch die nicht unwahrscheinliche Annahme erklären, daß Sepsin rascher ausgeschieden werde, als ein kolloidales

1) Über den Abbau der Aminosäuren bei der Hefegärung. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 70, 1911. S. 326.

2) loco cit. S. 498.

3) loco cit. S. 37, 41/42.

4) loco cit. S. 267/68.

Gift; auch könnte es, nachdem es einmal fertig gebildet ist, einer raschen weiteren Zerstörung anheimfallen, wie es ja in den Fäulnisgemischen durch Bakterien auch geschieht; welche Bedeutung aber die Dauer der Wirkung für die Entwicklung der typischen Symptome der Kapillarvergiftung hat, wurde früher schon gezeigt[1]. Endlich wäre es denkbar, daß das wirksame Molekül (Sepsin) am Orte der Wirkung erst entstünde und deshalb dort eine höhere Konzentration erreichte, als bei Injektion des fertig gebildeten Moleküls direkt ins Blut; eine solche Annahme würde sich ja den Anschauungen Paul Ehrlichs über die Bedeutung der „haptophoren Gruppe" für das Zustandekommen der Giftwirkung der Toxine[2] anschließen, wird aber auch durch sichere Tatsachen der Physiologie gestützt; es sei nur an die Entstehung der Ermüdungsstoffe (Milchsäure usw.) im Nervensystem[3] und Muskel[4] erinnert, die am Orte ihrer Bildung die Funktion beeinflussen, also eine pharmakologische Wirkung ausüben.

Ein dritter Punkt, der gegenüber der Hypothese eines genetischen Zusammenhangs zwischen dem Sepsin und jenen gleichartig wirkenden kolloidalen Bakteriengiften bedenklich machen könnte, ist die Tatsache, daß wir bereits jetzt eine ziemlich große Zahl von typischen Kapillargiften kennen, die chemisch weitgehend verschieden sind: Sepsin, Emetin, Arsenik, Salze der Antimonylweinsäure, der Gold- und Platinchlorwasserstoffsäure, endlich gewisse komplexe Salze des Eisens, Mangans, Nickels und Kobalts. Jedoch wurde schon früher[5] angedeutet, daß es bei den anorganischen dieser Gifte offenbar weniger auf die Art der Metalle, als auf die Form der molekularen Struktur ankommt, in die sie entweder vor der Applikation im Reagensglas oder vielleicht erst im Innern des Organismus eingefügt werden. Es scheinen hier ganz ähnliche Verhältnisse vorzuliegen, wie bei den Ammonium-, Arsonium-, Stibonium-, Phosphonium-, Jodonium- und Sulfinbasen, denen allen, trotz der Verschiedenheit der

---

1) Siehe W. Heubner, Vergiftung der Blutkapillaren. loco cit. S. 378/79, 381.

2) Über die Konstitution des Diphtheriegiftes. — Deutsche mediz. Wochenschrift 24, 1898. S. 599.

3) Verworn, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra des Rückenmarks. Ein Beitrag zur Kenntnis der Lebensvorgänge in den Neuronen. — Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, Suppl. — Allgemeine Physiologie, 5. Aufl. Jena, 1909. S. 551 ff.

4) Siehe z. B. W. Burridge, An inquiry into some chemical factors of fatigue. — Journal of Physiol. 41, 1910, S. 285. — Ältere Literatur siehe bei Verworn, Allgem. Physiol. S. 550.

5) W. Heubner. Vergiftung der Blutkapillaren. loco cit. S. 401.

in ihnen enthaltenen Elemente, eine gleichartige (kurarinähnliche) Wirkung im Organismus zukommt[1]. — Über etwaige Beziehungen dieser supponierten molekularen Struktur zu der des Sepsins und des Emetins läßt sich jedoch mangels der notwendigen tatsächlichen Unterlagen noch nichts aussagen. Immerhin meinen wir, daß es nicht a priori absurd ist, solche Beziehungen als denkbar zu bezeichnen.

Gewiß aber bleibt es bestehen, daß die Symptome der Kapillarvergiftung durch verschiedene — wenn auch eventuell verwandte — wirksame Moleküle hervorgebracht werden können. Daher halten wir es auch sehr wohl für möglich, daß im Laufe der Zeit neben dem Sepsin noch weitere kristalloide Fäulnisgifte von gleicher Wirkung aufgefunden werden. Für die Frage eines genetischen Zusammenhangs zwischen kolloidalem und kristalloidem Kapillargift ist diese Möglichkeit der Multiplizität von sekundärem Interesse, da die Gruppe der kolloidalen so gut wie die Gruppe der kristalloiden zweifellos durch nahe chemische Verwandtschaft ihrer Glieder ausgezeichnet sein würde.

IX.

Die kolloidalen Kapillargifte der Fäulnisgemische dürften mit allergrößter Wahrscheinlichkeit den Eiweißsubstanzen im weiteren Sinne des Wortes zuzurechnen sein. Daß dies Eiweißsubstanzen eines bestimmten Typus sein müssen, geht daraus hervor, daß nicht alle Bakterienarten in ihrer Leibessubstanz solche Gifte enthalten[2], ferner daraus, daß man aus ein und demselben Bakterium je nach der Extraktionsweise unwirksames oder wirksames Material erhalten kann[3].

Die kristalloiden Kapillargifte können — falls ein genetischer Zusammenhang besteht — nur Derivate von Eiweißkörpern, also Derivate von Aminosäuren sein. Betrachtet man die Formel des Sepsins, wie sie Faust aufstellte: $C_5H_{14}N_2O_2$ oder die nach seinen Analysenzahlen fast mehr berechtigte, um zwei Wasserstoffatome ärmere: $C_5H_{12}N_2O_2$, so ergibt sich aus der Zahl der Kohlenstoff- und Stickstoffatome leicht eine Beziehung zu einer der drei sogenannten Hexonbasen oder Diaminosäuren Lysin, Arginin, Histidin; schon Faust suchte strukturelle Analogien zwischen Sepsin und Cadaverin, der

1) Literatur siehe bei Sigmund Fränkel, Stereochemische Konfiguration und physiologische Wirkung. — Ergebnisse der Physiologie 3 I, 1904. S. 290.

2) Siehe Versuche 10 und 11; ferner Schittenhelm und Weichardt, loco citato.

3) Siehe Versuche 1a und b.

4) loco cit. S. 260.

durch CO_2-Abspaltung aus dem Lysin entstehenden Base, abzuleiten, ohne andere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Jedenfalls besteht von chemischen Gesichtspunkten aus keine Schwierigkeit, das Sepsin unter die von den Aminosäuren der Eiweißkörper sich ableitenden wirksamen Basen einzuordnen, deren Kenntnis ja gerade in letzter Zeit sich sehr erweitert hat. Es ist bemerkenswert, daß sich bestimmte Wirkungstypen feststellen ließen, welche — mit quantitativen Unterschieden — mehreren dieser Basen gemeinsam waren, z. B. die adrenalinartige Wirkung, die den einfachsten Derivaten des Leucins, Tyrosins und Phenylalanins (Isoamylamin, p-Oxyphenyläthylamin und Phenyläthylamin) zukommt [1]).

Fast scheint es, als würde dieser Gruppe von sympathisch erregenden Eiweißderivaten eine solche von entgegengesetzt wirkenden, vielleicht autonom erregenden gegenüberzustellen sein, die unter anderen das „Vasodilatin", das β-Imidazolyläthylamin, auch das „Anaphylatoxin" umfassen würde; doch sind die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen noch allzu umstritten [2]). Als dritte Gruppe endlich würde das Sepsin zusammen mit dem „Aktinocongestin" und „Mytilocongestin" Richets [3]) u. a. abzutrennen sein [4]). Es ist interessant, daß alle diese Substanzen Angriffspunkte im Gefäßsystem, wenn auch gemäß den drei Gruppen verschiedene haben.

In diesem Zusammenhang mögen uns ein paar Worte über den Angriffspunkt der Kapillargifte gestattet sein, der ja ebensogut in den kontraktilen Elementen der Kapillaren wie in den diesen übergeordneten nervösen Gebilden gelegen sein könnte. W. Heubner hat seinerzeit auf die Analogien hingewiesen, die in der Wirkung zweier solcher Gifte, des Goldsalzes und des Arseniks, auf die Kapillaren einerseits, auf nervenlose einzellige Organismen andererseits bestehen [5]). Dies scheint dafür zu

1) Barger und Dale. Über Mutterkorn. — Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakologie 61, 1909. S. 113. — Journal of Physiology 41, 1910. S. 19.

2) Siehe besonders Popielski, Pflügers Archiv 128, 1909. S. 220. — Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn; Physiol. Zentralbl. 24, 1910. S. 1102. — Dale and Laidlaw, The physiological action of β-Imidazolylethylamine; Journal of Physiol. 41, 1910. S. 318. Barger und Dale. Die physiol. Wirkung einer Secalebase und deren Identifizierung als Imidazolyläthylamin; Physiol. Zentralblatt 24, 1910. S. 885. — Biedl und Kraus. Wiener klin. Wochenschr. 22, 1909.

3) C. r. Soc. Biol. 58. 1905. S. 109, 955.

4) Manche Zeichen sprechen dafür, daß auch das Eiweiß-Fiebergift von Vaughan hierher zu rechnen sei; siehe den Sektionsbefund bei Vaughan, Cumming and Wright, Proteïn fever, Zeitschr. f. Immunitätsforschung (I. Originale) 9. 1911. S. 472/73. (Nachtrag bei der Korrektur.)

5) loco cit. S. 387/88, 396, 399.

sprechen, daß die kontraktilen Elemente der Kapillaren direkt betroffen werden; ein Beweis liegt damit natürlich nicht vor. Neuerdings hat M. Natus[1]) den Angriffspunkt des Arseniks in recht bestimmter Weise als nervös bezeichnet[2]), obwohl er sich an anderer Stelle[3]) dagegen verwahrt, in Streitfragen über den Angriffspunkt von Giften eingreifen zu wollen. Jene Äußerung über die Wirkungsweise des Arseniks am Gefäßsystem bezieht Natus offenbar auch auf die Kapillaren, wenigstens findet sich kein Wort über die relative Unabhängigkeit der Kapillaren und der kleinen Arterien in ihrem Kontraktionszustand voneinander; gerade da Natus selbst weitere experimentelle Belege für diese Tatsache beibringt, fällt es um so mehr auf, daß er sie nicht bei der Deutung der Arsenikwirkung heranzieht, die ohne sie in ihren charakteristischen Erscheinungen nicht begriffen werden kann. Ein Beweis dafür, daß Arsenik die Nerven der Kapillaren beeinflußt, findet sich in der Arbeit von Natus nicht; die Frage ist also noch in suspenso.

X.

Eine Stütze für unsere Vermutung, daß Sepsin aus Eiweißsubstanz im Innern eines Warmblüterorganismus entstehen könne, erblicken wir in den Erscheinungen, die das Studium der Anaphylaxie aufgedeckt hat[4]). Wenn man von allem Hypothetischen und Umstrittenen absieht, so steht soviel doch zweifellos fest, daß die im Zustand der Anaphylaxie auszulösenden Vergiftungssymptome durch Derivate von Eiweißkörpern hervorgerufen werden. Selbst Popielski[5]), der der Ansicht zu sein scheint, daß wie das „Vasodilatin“, so auch das „Anaphylatoxin“ durch intravenöse Injektion einer ganzen Anzahl von Substanzen im Blute selbst entstehen könne, dürfte eine Herkunft aus Eiweiß um so weniger in Abrede stellen, als er das Gift „aus allen Organen“ erhalten konnte, und ursprünglich ja als die wirksame Substanz im Pepton Witte definierte.

---

1) Beiträge zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. Virchows Archiv 199, 1910. S. 1.

2) loco cit. S. 33.

3) loco cit. S. 80/81.

4) Zusammenfassende Berichte siehe bei Hermann Pfeiffer, Das Problem der Eiweißanaphylaxie, Jena, Gustav Fischer, 1910. — Moro, Exper. und klin. Überempfindlichkeit. Ergebnisse der pathol. Anatomie 14, 1910. — Weichardt, Über Anaphylaxie im Lichte moderner eiweißchemischer Betrachtungsweisen. Würzburger Abhdl. aus dem Gesamtgebiet der prakt. Medizin 11, 1910. — Friedberger, Münch. med. Wo. 58, 1910. S. 2628, 2699. Deutsch. med. Wo. 37, 1911. S. 481. — Schittenhelm, Anaphylaxie vom Standpunkt der pathologischen Physiologie und der Klinik. Jahresbericht über die Immunitätsforschung 1910, S. 115.

5) Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. loco cit. Vgl. dazu Moldovan, Über die Wirkung intravaskulärer Injektionen frischen, defibrinierten Blutes usw. Deutsch. med. Wo. 36, 1910. S. 2422.

Übrigens scheint uns die beim Studium der Anaphylaxie von neuem bestätigte Tatsache, daß Bakterieneiweiß durchweg giftiger als Serum oder Eierklar ist, auch der chemischen Betrachtungsweise wert und zugänglich zu sein. Beachtet man, daß bei der im vorigen Abschnitt skizzierten Gruppierung der vom Eiweiß abzuleitenden Gifte die Derivate der Monoaminosäuren eine erregende, die Derivate der Diaminosäuren aber lähmende Wirkungen ausüben, die natürlich für das Leben des Gesamtorganismus weit bedrohlicher sind, so darf man wohl daran erinnern, daß gerade die in den Nukleinsubstanzen enthaltenen Eiweißkomplexe reicher an Diaminosäuren sind als die Eiweißkörper der Plasmaarten. Die Bakterien enthalten aber beträchtliche Mengen von Nucleoproteïden [1]), wie sie ja überhaupt — z. B. auch tinktoriell — den Zellkernen nahestehen [2]).

Friedberger hat neuerdings die Ansicht entwickelt, daß die Vergiftungssymptome im anaphylaktischen Zustand in allen Fällen durch ein und dieselbe Substanz hervorgerufen werden, der er den Namen „Anaphylatoxin" gegeben hat. Ja, er glaubt sogar, daß auch ein großer Teil aller bei Infektionen auftretenden Symptome wiederum dieser, gleichen Substanz zuzuschreiben sei. Über ihre chemische Natur macht er die Angabe, daß sie „der primären Albumose" nahestehe [3]). Obwohl bereits von verschiedenen Seiten [4]) hervorgehoben wurde, daß Friedbergers Hypothese sehr stark anfechtbar ist, möchten wir im Anschluß an unsere bisherigen Ausführungen nochmals auf das Fehlerhafte seiner Argumentation hinweisen, um so mehr, als Friedberger sie gegenüber den vorgebrachten Einwänden aufrecht erhält [5]). Sein Hauptargument ist, „daß man wesentliche Symptome der verschiedensten Infektionskrankheiten durch ein einheitliches Eiweiß erzeugen kann — und aus dem einen Eiweiß natürlich nur ein einheitliches Gift abgespalten werden kann" (!) [6]), was er an anderer Stelle nochmals formuliert: „Gerade die Tatsache, daß es mir gelungen ist, mit den Spaltprodukten aus einem einzigen Eiweiß, die wir doch sicherlich als einheitlich

---

1) Literatur siehe bei Kruse, Allgemeine Mikrobiologie, Leipzig 1910. S. 66ff., besonders S. 69.

2) Denselben Hinweis finden wir bei Schittenhelm, Jahresbericht über die Immunitätsforschung 1910, S. 120ff, besonders S. 124, 134. (Nachtrag bei der Korrektur.)

3) Deutsche medizinische Wochenschrift 37, 1911. S. 429.

4) Siehe Schittenhelm und Weichardt loco cit. und Münch. med. Wochenschr. 58, 1911. S. 841, ferner Diskussion zu Friedbergers Vortrag im Verein f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Berlin am 9. Januar 1911. Deutsche med. Wochenschr. 37, 1911. S. 329, 377, 425, besonders Fuld und F. Klemperer. Vgl. auch Therapie der Gegenwart 52, 1911. S. 85.

5) Siehe Schlußwort zu oben zitierter Diskussion, ibidem S. 429.

6) Deutsche med. Wochenschr. 37, 1911. S. 486.

annehmen dürfen, die verschiedensten Symptome zu erzeugen, scheint mir in dem Sinne eines einheitlichen Anaphylatoxins zu sprechen“ [1]).

Es ist uns unbegreiflich, wie Friedberger sich mit solchem Nachdruck auf diese Sätze stützen konnte, denn bekanntlich sind sie einfach unrichtig. Weder stellt das von ihm benutzte Pferdeserum „ein einheitliches, einziges Eiweiß“ vor, noch kann aus einem wirklich ganz reinen Eiweißkörper nur „ein einheitliches Gift“ abgespalten werden; z. B. entsteht aus dem Histidin durch den gleichen chemischen Vorgang das β-Imidazolyläthylamin, wie das β-Oxyphenyläthylamin aus dem Tyrosin; beide Gifte besitzen aber verschiedenen Wirkungstypus. Zu ganz analogem Resultat kamen Schittenhelm und Weichardt [2]) bei experimenteller Prüfung von Eiweißzersetzungsprodukten auf ihre Giftwirkung.

Wir müssen uns daher mit allem Nachdruck ihrem Satze [3]) anschließen, „daß bei der Aufspaltung verschiedener Eiweißkörper von doch zweifellos verschiedener Struktur neben gleichartigen, sicherlich auch besondere Spaltprodukte entstehen müssen“.

Was die „Symptome der verschiedensten Infektionskrankheiten“ anlangt, die Friedberger durch Anwendung von Anaphylaxiegift erhielt, so handelt es sich im wesentlichen um Erzeugung von Fieber durch kleine Dosen derselben Substanz, die in größeren Dosen Temperatursturz bewirkte [4]). Diese Feststellung wird auch von Kritikern Friedbergers z. B. Klemperer [5]), Fuld [6]) als neu und bemerkenswert begrüßt. Solche Beobachtungen sind aber für normale — nicht anaphylaktische — Organismen längst bekannt. In den Versuchen Ernst Bergmanns und seiner Schüler über das putride Gift finden sich zahlreiche Versuchsprotokolle mit Temperaturmessungen, aus denen mit großer Konstanz hervorgeht, daß kleine Dosen Fieber, große, zum Tode führende Dosen aber starkes Absinken der Temperatur zur Folge haben. Bergmann bespricht diese Verhältnisse ausdrücklich als charakteristisch für das putride Gift [7]).

---

1) ibidem S. 429.
2) Münch. med. Wochenschr. 57, 1910. S. 1769.
3) Ibidem 58, 1911. S. 844.
4) Deutsche med. Wochenschr. 37, 1911. S. 483 ff.
5) Therapie der Gegenwart 52, 1911. S. 85.
6) Deutsche med. Wochenschr. 37, 1911. S. 379.
7) loco cit. S. 9.

Auch für ein anderes Kapillargift finden sich ähnliche, wenn auch nicht so exakte Angaben, für den Arsenik. In der toxikologischen Kasuistik findet sich bei leichten Vergiftungen als gelegentliches Symptom Fieber verzeichnet, bei schwereren subnormale Temperaturen[1]).

Es kann also der Kontrast in der Wirkung kleiner und großer Dosen auf die Körpertemperatur nicht als eine dem „Anaphylatoxin" eigentümliche Erscheinung angesehen werden.

Trotzdem ist die Existenz dieses Kontrastes wichtig und verdient gewiß weitere Aufklärung. Eine Möglichkeit des Verständnisses scheint uns die soeben erschienene Mitteilung von Carl Jacobj[2]) anzubahnen, in der nachgewiesen wird, daß die Funktion des Wärmezentrums direkt von der Geschwindigkeit des Flüssigkeitsstroms aus den Kapillaren der Plexus chorioidei in die Hirnventrikel abhängig ist. Vermehrung der „Sekretion" bewirkt Temperaturanstieg, Verminderung Temperaturabfall. Gerade auch die Anwendung eines Gefäßgiftes, des Adrenalins, erweist sich als wirksam gegenüber dem Wärmezentrum. Somit scheint Aussicht vorhanden, die temperatursteigernde oder -herabsetzende Wirkung der vom Eiweiß abgeleiteten, vornehmlich am Gefäßsystem angreifenden Gifte zu verstehen — je nach den Folgen, die eine primäre Veränderung in weiten Gefäßbezirken für die Blutfülle des Gehirns hat.

Zusammenfassung:

Aus dem gleichen Rohmaterial, das mehrfach zur Darstellung reinen Sepsins gedient hat, war ein Mikroorganismus gezüchtet worden, dessen Reinkulturen gleiche Symptome wie Sepsin hervorriefen. Wirksame Extrakte von Agar-Kulturen des Bakteriums enthielten jedoch kein Sepsin, sondern ein identisch wirkendes, kolloidales Gift.

Aus dieser Feststellung wird der Schluß gezogen, daß das „putride Gift" der Fäulnisgemische häufig gar nicht Sepsin gewesen sei.

Jedoch wird die Hypothese aufgestellt, daß sowohl in den Fäulnisgemischen, wie im Organismus aus kolloidalen (eiweißartigen) Giften Sepsin entstehe und auch dann das eigentlich wirksame Molekül darstelle.

---

1) Siehe Erben, Vergiftungen, Klinischer Teil I, Erste Hälfte, (Band VII, 1 des Handbuchs der ärztlichen Sachverständigentätigkeit von Dittrich) Wien, Leipzig 1909. S. 266, 270.

2) Therapeutische Monatshefte 25, 1911. S. 291.

XXXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

211. Über Fliegenpilzalkaloide und das „künstliche" Muscarin.

Von

Dr. J. **Honda**, Assistenten des Instituts.

1. Über die Darstellung des Muscarins und zweier neuen Alkaloide aus dem Fliegenpilz.

Bei den vorliegenden Untersuchungen kam es darauf an, reines, cholinfreies Muscarin zu gewinnen, um seine Wirkungen mit denen des durch Oxydation von Cholinplatinchlorid erhaltenen „künstlichen Muscarins" vergleichen zu können. Dabei wurde die Beobachtung gemacht, daß in dem Fliegenpilz neben dem Muscarin und Cholin noch zwei anscheinend einander nahestehende Alkaloide enthalten sind, die wegen ihres Vorkommens in einem Pilz vorläufig als Myketosine bezeichnet werden mögen.

Die getrockneten und gepulverten Pilze wurden mit verdünntem Alkohol wiederholt extrahiert, die vereinigten alkoholischen Auszüge mit Bleiessig und, um das bei der späteren Fällung mit Phosphorwolframsäure störende Ammoniak zu vermeiden, unter Zusatz von Barytwasser ausgefällt, das alkoholische Filtrat vom Bleiniederschlag und die beim Auswaschen des letzteren mit Wasser erhaltenen Flüssigkeiten vereinigt, sorgfältig mit Schwefelsäure neutralisiert und ohne sie vorher zu filtrieren bei 20° im Luftstrom[1]) eingeengt. Die jetzt alkoholfreie Flüssigkeit enthält noch Blei und Baryum, teils gelöst und teils als Sulfate, die beim Neutralisieren der Flüssigkeit mit Schwefelsäure gebildet und nicht abfiltriert waren. Man setzt einen Überschuß

1) Vgl. Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51. 255. 1904.

von Schwefelsäure zu, entfernt die Sulfate durch Filtrieren, versetzt das Filtrat solange abwechselnd mit Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure, als noch ein Niederschlag entsteht und läßt es 12 bis 24 Stunden an einem kühlen Ort stehen, wobei sich ein weiterer Anteil der Phosphorwolframsäureverbindung ausscheidet. Der gesamte Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, mit schwefelsäurehaltigem Wasser gut ausgewaschen, in der bekannten Weise mit Barythydrat zersetzt, aus dem Filtrat der Überschuß des letzteren durch Kohlensäure entfernt, filtriert und das Filtrat sorgfältig mit Schwefelsäure neutralisiert. Nach dem Eindampfen im Luftstrom hinterbleibt eine sirupartige Masse, die aus den schwefelsauren Myketosinen besteht, welchen aber noch etwas Muscarin beigemengt ist. Um das letztere zu entfernen, wird die sirupartige Masse unter Erwärmen solange mit Alkohol von 95 Proz. behandelt, bis sie am Froschherzen keine Spur einer Muscarinwirkung hervorbringt. Die Sulfate der Basen sind aber in Alkohol nicht ganz unlöslich, so daß bei der Entfernung des Muscarins bedeutende Mengen in den Alkohol übergehen. Nach dem Verdunsten oder Abdestillieren des letzteren behandelt man den Rückstand zur Entfernung des Muscarins wieder mit Alkohol oder fällt die Basen von neuem mit Phosphorwolframsäure, wobei nur ein kleiner Teil des Muscarins mitgefällt oder mitgerissen wird, der dann leichter durch Alkohol entfernt werden kann.

Nach dem Eintrocknen über Schwefelsäure bildet das Gemenge der Myketosinsulfate eine hellgelbliche gummiartige Masse, die in keiner Weise zum Kristallisieren gebracht werden konnte. In dem sirupartigen salzsauren Salz, welches nach dem Entfernen der Schwefelsäure durch Barythydrat und des letzteren durch Kohlensäure dargestellt war, bildeten sich zwar nach längerem Stehen Kriställschen, doch war die Trennung der letzteren von der amorphen Masse schwierig, besonders da es sich um kleine Mengen der Substanz handelte.

Die Trennung der beiden Basen gelingt in ziemlich einfacher Weise durch ihre Platinverbindung. Nach Zusatz von trockenem Platinchlorid zu dem Gemenge der salzsauren Basen wird die Masse mit absolutem Alkohol übergossen, gut umgerührt und weiter Alkohol und Äther hinzugeführt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Man läßt absitzen, gießt den Alkohol-Äther von den fest am Boden des Glases haftenden Platinverbindungen ab, spült diese mit Alkohol ab und löst sie unter Erwärmen in möglichst wenig Wasser. Die Lösung wird filtriert und unter Erwärmen mit soviel Alkohol versetzt, daß die warme, aber nicht zu heiße Lösung noch klar bleibt. Beim Stehen in der Kälte scheidet sich dann die eine Base, die α-Myketosin

genannt werden kann, in Form kleiner hellgelber, nicht deutlich kristallinischer Krusten aus, die in reinem Zustande in kaltem Wasser nicht ganz leicht löslich sind.

Aus der Platinverbindung läßt sich das α-Myketosin am sichersten in der Weise freimachen, daß man die Lösung mit Chlorkalium versetzt, vom Kaliumplatinchlorid abfiltriert und unter Zusatz von kohlensaurem Natrium mit Kaliumquecksilberjodid fällt. Aus der gut ausgewaschenen Quecksilberjodidverbindung wird dann die Base durch Silbercarbonat freigemacht und in das salzsaure Salz übergeführt, das nach dem Konzentrieren der Lösung sich in Form von kleinen Kriställchen ausscheidet, die in kaltem Wasser leicht löslich sind.

Die andere Base, die vorläufig als β-Myketosin bezeichnet werden mag, ist in Form ihrer Platinverbindung in verdünntem Alkohol ziemlich leicht, aber nur langsam löslich. Diese Verbindung hinterbleibt nach dem Verdunsten des Alkohol als sirupartige Masse, die im trockenen Zustande eine amorphe glasige Masse bildet. Aus der Lösung der Platinverbindung wurde die Base mit Phosphorwolframsäure unter Zusatz von Schwefelsäure ausgefällt und aus dem sorgfältig ausgewaschenen, platinfreien Niederschlag durch Barythydrat freigemacht.

Nach dem Entfernen des überschüssigen Barythydrats aus dem Filtrat vom Phosphorwolframniederschlag durch Kohlensäure, hinterbleibt das kohlensaure β-Myketosin, welches eine starke Base ist, zunächst als sirupartige, nach dem Eintrocknen schwach gelblich gefärbte gummiartige Masse. Die Lösungen dieses Alkaloids, das auch im freien Zustande in starkem Alkohol fast unlöslich ist, werden nur bei großer Conzentration durch Kaliumquecksilberjodid gefällt, bei alkalischer Reaktion leichter als bei saurer. Beim Auswaschen wird die Verbindung durch Dissociation zersetzt und die Base geht wieder in Lösung.

Für eine nähere Feststellung der Eigenschaften und der elementaren Zusammensetzung der Myketosine reichten die erhaltenen Mengen nicht aus. Das muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, namentlich auch die Entscheidung der Frage, ob diese Basen vielleicht bereits bekannte Pflanzenbestandteile sind. Die Prüfung des Gemenges der schwefelsauren Salze der beiden Basen auf ihre Wirkung an Fröschen und Kaninchen ergab, daß sie nur in etwas größeren Gaben einen hypnotischen Zustand hervorbringen.

Für die Darstellung des Muscarins aus dem Fliegenpilzextrakt nach der Ausfällung der Myketosine wurde der Überschuß der

Phosphorwolframsäure durch einen Überschuß von Barythydrat entfernt, aus dem Filtrat ein Teil des letzteren durch Kohlensäure ausgefällt, die Flüssigkeit mit Schwefelsäure neutralisiert, im Luftstrom eingeengt und das Muscarin zusammen mit dem Cholin durch Baryumquecksilberjodid ausgefällt. Das letztere wurde statt des Kaliumquecksilberjodids gewählt, um in der Flüssigkeit nach der Ausfällung des Muscarins und Entfernung des Quecksilbers und Jods durch Bleiessig weitere Fällung mit Phosphorwolframsäure zur Gewinnung der Reste der Myketosine vornehmen zu können, für welche das Kalium störend gewesen wäre, da dieses durch die Phosphorwolframsäure mitgefällt wird.

Die Fällung des Muscarins wird zweckmäßig in der Weise ausgeführt, daß man nach Zusatz der Baryumquecksilberjodidlösung bis kein Niederschlag mehr entsteht, noch ganz verdünnte Quecksilberchloridlösung zusetzt, wobei eine weitere Fällung erfolgt. Nur darf man nicht zuviel von dem Quecksilberchlorid zusetzen, weil sonst Quecksilberjodid gebildet wird. Der Niederschlag von Muscarin- und Cholinquecksilberjodid muß rein gelb bleiben. Aus diesem Niederschlag werden dann nach dem Auswaschen auf einem Filter das Muscarin und Cholin durch einen Überschuß von frisch gefälltem und sorgfältig gewaschenem Silbercarbonat zersetzt. Das Filtrat wird sorgfältig mit Salzsäure neutralisiert und eingedampft. Wenn man die vom Silbercarbonat abfiltrierte Lösung unmittelbar für die Darstellung von reinem, cholinfreien Muscarin verwenden will, so neutralisiert man sie mit einer bekannten Menge Weinsäure, entfernt noch etwa vorhandenes Silber mit Schwefelwasserstoff, dampft die Lösung ein, löst die sirupartigen weinsauren Basen in möglichst konzentriertem Alkohol und fügt zu dieser Lösung genau soviel in Alkohol gelöste Weinsäure hinzu, als man zur Neutralisation der Basen gebraucht hat, um diese in die sauren weinsauren Salze überzuführen.

Das saure weinsaure Cholin kristallisiert beim Stehen allmählich aus der Lösung in ziemlich großen säulenförmigen Kristallen aus. Doch muß die Lösung möglichst wenig Wasser enthalten und stark konzentriert sein. Sollte die Kristallisation ausbleiben und auch auf Zusatz von wasserfreiem Äther nicht zustande kommen, so dampft man das Ganze bei mäßiger Temperatur zur Trockne ein und löst den Rückstand in heißem Alkohol von 95 Proz., aus welchem dann das saure Cholintartrat leicht auskristallisiert. Die von den Kristallen getrennte alkoholische Flüssigkeit kann man von neuem eindampfen und den Rückstand in absolutem Alkohol lösen um einen weiteren Anteil des Cholins auszukristallisieren. Schließlich dampft man die

alkoholische Mutterlauge ein, löst den Rückstand in Wasser, fällt mit Kalium- oder Baryumquecksilberjodid und Quecksilberchlorid, wie angegeben, und führt das noch etwas Cholin enthaltende Muscarin nach dem Freimachen aus der Quecksilberverbindung durch Silbercarbonat in das salzsaure Salz über.

Aus diesem cholinarmen Muscarin wird dann das reine Goldsalz des letzteren dargestellt, im wesentlichen nach dem von Harnack[1]) angegebenen Verfahren. Das aus dem Goldsalz durch Schwefelwasserstoff in der weiter unten angegebenen Weise dargestellte salzsaure Muscarin diente dann zu den im folgenden beschriebenen Versuchen.

2. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit des Muscarins aus Fliegenpilz und des „künstlichen Muscarins" auf die Hemmungsnerven des Froschherzens.

Die Untersuchungen über das Wesen der herzhemmenden Muscarinwirkung[2]) haben ergeben, daß das „künstliche" Muscarinchlorid, $(CH_3)_3 \cdot N \cdot CH_2-CH(OH)_2Cl$, und das natürliche Muscarin aus dem Fliegenpilz, Agarius muscarius, genau in der gleichen Weise auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen des Herzens einwirken. Zu diesen Untersuchungen wurde cholinhaltiges Muscarin, wie es direkt aus dem Fliegenpilz erhalten wird, verwendet, da es dabei nur darauf ankam, den gewünschten Grad der Wirkung hervorzubringen, nicht aber auf die Menge des Muscarins, welche dazu erforderlich war. In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Mengen des reinen, cholinfreien, natürlichen und des künstlichen Muscarins ermittelt, welche gerade ausreichend sind, den diastolischen Stillstand des Froschherzens herbeizuführen, sowie ihr Einfluß auf die Endigungen der motorischen Nerven geprüft.

Zu den Versuchen diente das aus dem oben beschriebenen Goldsalz freigemachte natürliche Muscarin. Aus einer Lösung des im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Konstanz getrockneten Goldsalzes wurde das Gold durch eine gerade ausreichende Menge Schwefelwasserstoff entfernt, die vom Schwefelgold abfiltrierte saure Flüssigkeit mit Natronlauge genau neutralisiert und auf ein bestimmtes Volum gebracht, so daß die Lösungen, auf Grund der Formel $C_5H_{13}NO_2Cl, AuCl_3$[3]) berechnet, 0,1 Proz. salzsaures Muscarin ent-

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 4. 170. 1875.

2) Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 64. 72. 1910. Schott, ibid. 65. 239. 1911.

3) Vgl. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 4. 177. 1875.

hielten. Das künstliche Muscarin war das gleiche wie in den erwähnten früheren Versuchen.

Bei der Ausführung der Versuche wurde das Gift entweder den Tieren subcutan injiciert oder der Nährflüssigkeit des am Williamsschen Apparat arbeitenden isolierten Herzens beigemischt. Die Nährflüssigkeit bestand aus einem Teil defribinerten Rindsblutes und zwei Teilen physiologischer Kochsalzlösung. Die Niveaudifferenz zwischen dem Herzen und der Nährflüssigkeit betrug in allen Versuchen 10 cm.

1. Versuche mit dem Williams'schen Apparat an Herzen von **R. temporaria** mit Fliegenpilzmuscarin, im Mai 1911.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,0065	1 Min.
2	„ „	0,0055	3 „
3	„ „	0,0050	3 „
4	„ „	**0,0050**	6 „
5	„ „	0,0045	∞
6	„ „	0,0040	∞
7	„ „	0,0030	∞
8	„ „	0,0015	∞

2. Versuche mit dem Williams'schen Apparat an Herzen von **R. esculenta** mit Fliegenpilzmuscarin, im Mai 1911.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,0070	3/4 Min.
2	„ „	0,0060	1 „
3	„ „	0,0055	6 „
4	„ „	0,0055	4 „
5	„ „	0,0050	18 „
6	„ „	**0,0050**	20 „
7	„ „	0,0045	∞
8	„ „	0,0040	∞
9	„ „	0,0030	∞
10	„ „	0,0020	∞

3. Versuche mit dem Williams'schen Apparat an Herzen von **R. temporaria** mit Fliegenpilzmuscarin, im Juli 1911.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,012	3 Min.
2	" "	**0,010**	3 "
3	" "	0,008	∞
4	" "	0,006	∞

4. Versuche mit dem Williams'schen Apparat an Herzen von **R. esculenta** mit Fliegenpilzmuscarin, im Juli 1911.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,018	1 1/2 Min.
2	" "	0,016	2 1/2 "
3	" "	0,014	2 "
4	" "	0,012	2 "
5	" "	**0,010**	4 "
6	" "	0,008	∞
7	" "	0,006	∞

5. Versuche am Williams'schen Apparat an Herzen von **R. temporarie** mit künstlichem Muscarin, im Februar 1910.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,400	4 Min.
2	" "	0,200	4 "
3	" "	0,120	3 "
4	" "	0,06	4 "
5	" "	0,05	4 "
6	" "	**0,05**	4 "
7	" "	0,04	∞
8	" "	0,04	∞
9	" "	0,035	∞
10	" "	0,025	∞
11	" "	0,020	∞
12	" "	0,015	∞

6. Versuche mit dem Williams'schen Apparat an Herzen von **R. temporaria** mit künstlichem Muscarin, im Juli 1911.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,18	3 Min.
2	„ „	0,16	3 „
3	„ „	0,15	5 „
4	„ „	**0,15**	6 „
5	„ „	0,14	∞
6	„ „	0,12	∞

7. Versuche mit dem Williams'schen Apparat an Herzen von **R. esculenta** mit künstlichem Muscarin, im Juli 1911.

Versuchs-Nummer	Menge der Nährflüssigkeit	Muscarinmenge in der Nährflüssigkeit in mg	Zeit vom Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt des Herzstillstandes
1	50 ccm	0,24	3 Min.
2	„ „	0,20	2 „
3	„ „	0,16	3 „
4	„ „	0,16	5 „
5	„ „	0,16	2 „
6	„ „	0,15	10 „
7	„ „	**0,15**	7 „
8	„ „	0,14	∞
9	„ „	0,14	∞
10	„ „	0,12	∞
11	„ „	0,12	∞
12	„ „	0,10	∞
13	„ „	0,10	∞
14	„ „	0,08	∞

Um am Williamsschen Apparat den Herzstillstand herbeizuführen, sind nach den vorstehenden Tabellen auf 50 ccm Nährflüssigkeit erforderlich:

a) Fliegenpilzmuscarin.

1. an R. temporaria im Mai 1911 — 0,005 mg
2. „ „ „ im Juli 1911 — 0,010 „
3. an R. esculenta im Mai 1911 — 0,005 „
4. „ „ „ im Juli 1911 — 0,010 „

b) „Künstliches“ Muscarin.

5. an R. temporaria	im	Februar	1911	—	0,050	mg
6. „ „ „	im	Juli	1911	—	0,150	„
7. an R. esculenta	im	Juli	1911	—	0,150	„

Aus diesen Zahlen ergibt sich zunächst, daß die Wirksamkeit an Fröschen zu verschiedenen Zeiten eine wechselnde ist. An R. temporaria wirkt das Fliegenpilzmuscarin im Mai doppelt so stark, als im Juli, das künstliche Muscarin im Mai dreimal stärker als im Juli. In beiden Monaten kamen die gleichen Präparate zur Anwendung. Temperaturdifferenzen sind dabei ohne Einfluß. Versuche an Fröschen, die im Juli 12 Stunden lang im Eisschrank gehalten waren, gaben die gleichen Werte, wie die an solchen Fröschen, welche nur der Sommertemperatur ausgesetzt waren. Es handelt sich also zu den verschiedenen Jahreszeiten um eine veränderte Erregbarkeit der herzhemmenden Einrichtungen.

Die beiden Froscharten zeigen aber trotz der Verschiedenheit der Erregbarkeit im Mai und Juli in ihrem Verhalten gegen jedes der beiden Muscarine keinen Unterschied. Das Fliegenpilzmuscarin wirkt ebenso stark an R. temporaria wie an R. esculenta. Das gleiche gilt von dem künstlichen Muscarin. Daraus folgt, daß die Hemmungsvorrichtungen bei beiden Froscharten genau die gleiche Organisation haben. Die Wirksamkeit der beiden Muscarine ist aber eine verschiedene. Vom Fliegenpilzmuscarin sind im Juli 0,010 mg, vom künstlichen Muscarin 0,150 mg, also 15 mal so viel erforderlich, um den Herzstillstand herbeizuführen. Im Mai waren dazu vom Fliegenpilzmuscarin 0,005 mg in 50 ccm Nährflüssigkeit ausreichend, also in einer Verdünnung von 1 : 10000000. Die Wirkung dieser kleinen Menge wird aber nicht durch eine Anspeicherung des Muscarins im Herzen verstärkt, sondern hängt bloß von der Koncentration der Giftlösung ab, wie ein Versuch zeigt, in welchem durch dieselbe, in 50 ccm 0,150 mg künstliches Muscarin enthaltende Nährflüssigkeit 7 Herzen von R. esculenta hintereinander im Verlauf von 4 Stunden zu Stillstand gebracht werden konnten. Das erste Herz kam nach 2 Minuten, das siebente erst nach 17 Minuten zum Stillstand. Am achten Herzen blieb die Nährflüssigkeit ohne Wirkung. Da nach Tabelle 7 0,14 mg in 50 ccm Nährflüssigkeit den Herzstillstand nicht mehr herbeiführen, so ergibt sich, daß 0,15—0,14 = 0,01 mg künstliches Muscarin ausreichend sind um 7 Froschherzen zum Stillstand zu bringen. Vom Fliegenpilzmuscarin wären dazu $\frac{0,01}{15} = 0,0007$ mg

für 7 Herzen, also 0,0001 mg für jedes Herz erforderlich gewesen. Wenn man erwägt, daß das Muscarin nur auf die nervösen Hemmungsvorrichtungen im Herzen wirkt, deren Rauminhalt mikroskopisch klein ist, so kommt man ungezwungen zu der Vorstellung, daß mit 1 mg Fliegenpilzmuscarin viele Millionen und durch das künstliche Muscarin nicht viel weniger Froschherzen zum Stillstand gebracht werden könnten, wenn das Gift ausschließlich in jene nervösen Gebilde gelangen könnte, d. h. hier allein zur Anspeicherung käme.

Versuche mit subcutaner Injektion.

Die Herzen der Frösche wurden in der gewöhnlichen Weise unter Vermeidung von Blutungen bloßgelegt und die Muscarinlösungen mittelst einer Subcutanspritze vom Munde unter der Zunge derartig unter die Haut der Bauch- und Brustgegend eingespritzt, daß von der Lösung nichts verloren gehen konnte. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

1. Versuche mit snbcutaner Injektion v. Fliegenpilzmuscarin an **R. temporaria.**

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Absolute Muscaringabe in mg	Muscarin-menge pro g Tier in mg	Zeit von der Injektion bis zum Eintritt des Herz-stillstandes
1	34	0,0095	0,00028	$1^1/_2$ Min.
2	32	0,0065	0,00020	4 „
3	30	0,0048	0,00015	12 „
4	31	0,0032	**0,00010**	9 „
5	34	0,0032	0,00009	∞
6	35	0,0018	0,00005	∞

2. Versuche mit subcutaner Injektion von Fliegenpilzmuscarin an **R. esculenta.**

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Absolute Muscaringabe in mg	Muscarin-menge pro g Tier in mg	Zeit von der Injektion bis zum Eintritt des Herz-stillstandes
1	30	0,1000	0,00333	2 Min.
2	31	0,0500	0,00161	$2^1/_2$ „
3	31	0,0125	0,00040	4 „
4	33	0,0125	**0,00038**	7 „
5	33	0,0100	0,00033	∞
6	32	0,0090	0,00028	∞
7	32	0,0070	0,00022	∞

3. Versuche mit subcutaner Injektion von künstlichem Muscarin an **R. temporaria.**

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Absolute Muscaringabe in mg	Muscarin-menge pro g Tier in mg	Zeit von der Injektion bis zum Eintritt des Herz-stillstandes
1	33	0,1000	0,00303	2 Min.
2	35	0,1000	0,00285	4 "
3	33	0,0750	0,00227	3 "
4	32	0,0500	0,00156	3 "
5	36	0,0500	0,00138	7 "
6	32	0,0400	**0,00125**	10 "
7	35	0,0350	0,00100	∞
8	37	0,0250	0,00067	∞
9	35	0,0125	0,00036	∞

4. Versuche mit subcutaner Injektion von künstlichem Muscarin an **R. esculenta.**

Versuchs-nummer	Körper-gewicht in g	Absolute Muscaringabe in mg	Muscarin-menge pro g Tier in mg	Zeit von der Injektion bis zum Eintritt des Herz-stillstandes
1	33	0,200	0,00606	10 Min.
2	31	0,175	0,00564	15 "
3	32	0,175	**0,00547**	18 "
4	30	0,150	0,00500	∞
5	33	0,125	0,00389	∞

Diese Versuche mit subkutaner Injektion der Muscarine ergeben nicht ganz die gleichen Resultate, wie die am Williamsschen Apparat. Die kleinste Gabe des Fliegenpilzmuscarins, welche den Herzstillstand herbeiführt, beträgt an R. temporaria 0,0001 mg für 1 g Körpergewicht, also 0,005 mg für 50 g Körpergewicht, was genau der Menge Muscarin in 50 ccm Nährflüssigkeit entspricht. Das künstliche Muscarin wirkt auch in diesen Versuchen schwächer als das Fliegenpilzmuscarin, aber jedes der beiden stärker an R. temporaria, als an R. esculenta, was wahrscheinlich mit den Resorptionsverhältnissen zusammenhängt.

3. Über die curarinartige Wirkung des künstlichen Muscarins.

Bekanntlich wirkt das künstliche Muscarin nach Art des

Curarins lähmend auf die Endigungen der motorischen Nerven. Es war von Interesse festzustellen, welche Mengen dieses Muscarins erforderlich sind, um am Frosch eine vollständige curarinartige Lähmung hervorzubringen.

Die den Zweck erfüllenden Versuche konnten nur in der Weise ausgeführt werden, daß die Hemmungsvorrichtungen im Herzen durch Atropin gegen die Wirkung des Muscarins unempfindlich gemacht wurden, weil sonst der Herzstillstand die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen beeinflussen konnte. Es ließ sich leicht feststellen, daß 0,1 mg schwefelsaures Atropin bei subcutaner Injektion vollkommen ausreichend ist, um die Hemmungsvorrichtungen während der erforderlichen Zeit zu lähmen und daß diese Atropinmenge die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen in keiner Weise verändert. Die Lähmung der letzteren durch das „künstliche“ Muscarin wurde als vollständig angesehen, wenn selbst bei der stärksten Reizung der Nervenstämme mittelst Induktionsströmen keine Spur einer Zuckung in den betreffenden Muskeln sich zeigte. Die Resultate dieser Versuche sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

a) An Rana temporaria.

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Muscarinmenge in mg	Muscarinmenge pro g Tier in mg	+ vollständige Lähmung — unvollständige Lähmung	Zeit des Eintritts der Lähmung Min.	Bemerkungen
1	36	1,00	0,028	+	30	
2	38	1,00	0,026	+	4	
3	32	0,80	0,025	+	21	
4	33	0,80	0,024	+	40	
5	30	0,50	0,017	+	102	erholt sich nicht
6	30	0,50	0,017	+	48	
7	37	0,50	0,013	+	47	
8	38	0,50	0,013	+	85	
9	28	0,30	0,010	+	66	erholt sich nicht
10	31	0,30	0,0096	+	39	
11	29	0,25	0,0086	+	68	Erholung am andern Tag
12	30	0,20	**0,0066**	+	88	Erholung am andern Tag
13	35	0,20	0,0057	—		Erholung am andern Tag
14	42	0,16	0,0038	—		Erholung am andern Tag
15	29	0,10	0,0034	—		Erholung nach 3½ Stund.
16	47	0,15	0,0032	—		„ „ 1½ „
17	33	0,10	0,0036	—		„ „ 2½ „
18	44	0,10	0,0023	—		„ „ 1½ „

b) An Rana esculenta.

Versuchsnummer	Körpergewicht in g	Muscarinmenge in mg	Muscarinmenge pro g Tier in mg	+ vollständige Lähmung – unvollständige Lähmung	Zeit des Eintritts der Lähmung Min.	Bemerkungen
1	26	0,60	0,0231	+	32	nach 2 Tagen Erholung
2	30	0,40	0,0133	+	33	„ 1 Tag „
3	26	0,20	0,0077	+	36	„ 5½ Stund. „
4	27	0,07	0,0026	+	40	„ 4½ „ „
5	27	0,05	**0,0018**	+	32	„ 4¼ „ „
6	26	0,04	0,0014	—		keine Lähmung
7	29	0,04	0,0013	—		Minimale Lähmung, nach 1½ Stunden Erholung

Nach diesen Versuchen bringen an R. esculenta auf 50 g Körpergewicht berechnet, 0,090 mg salzsaures künstliches Muscarin vollständige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven hervor, an R. temporaria, ebenfalls auf 50 g berechnet, dagegen erst 0,330 mg. Rechnet man diese Mengen auf die freie Base in Betaïnform, $C_5H_{13}NO_2$, um, so erhält man für R. esculenta 0,074 mg und für R. temporaria 0,273 mg. Dieses Muscarin wirkt also an der ersteren Froschart mehr als 3½ mal so stark, als an R. temporaria. Auch gegen die lähmende Wirkung des Strychnin auf die Endigungen der motorischen Nerven ist R. esculenta weit empfindlicher als R. temporaria[1]).

Die Menge Curarin, welche erforderlich ist, um einen Frosch von 50 g durch Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven vollständig bewegungslos zu machen, beträgt nach den Untersuchungen von Boehm und Tillie[2]) 0,014 mg. Sie stellten ihre Versuche an R. esculenta an. Das Curarin wirkt daher an dieser Froschart 5 mal stärker als das freie künstliche Muscarin.

Nach 0,187 mg Fliegenpilzmuscarin pro 1 g Körpergewicht oder 9,35 mg pro 50 g Gewicht war an R. esculenta noch keine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven nachweisbar.

1) Vgl. Poulsson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **26**. 22. 1889.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **27**. 1. 1890.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis nächste Seite.

INHALTSANGABE.

I. Band.

II. Band.

III. Band.

IV. Band.

65. Band. 1. u. 2. Heft.

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN und **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Fünfundsechzigsten Bandes Erstes und Zweites Heft.



LEIPZIG,

VERLAG VON F.C.W. VOGEL

1911

Ausgegeben 10. April 1911.

INHALT.

Wir halten es für richtig, dass auch in diesem Archive für die naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter die Rechtschreibung Anwendung finden, welche von dem Vereine Deutscher Ingenieure vorgeschlagen ist, und wir bitten die Herren Mitarbeiter, sich in für uns bestimmte M. S. dieser Rechtschreibung bedienen zu wollen. Das Genauere über sie findet sich in: „Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter" von Hubert Jansen, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin-Schöneberg 1907.

Baden-Baden, 8. Oktober 1907.

Die Redaktion des Archivs für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg in Straßburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



